

Université catholique de Louvain

Faculté des Sciences

Unité de Chimie organique et médicinale

Professeur O. Riant



**Catalyse stéréosélective de nouvelles
réactions tandems basées sur des complexes
de cuivre (I)**

*Dissertation présentée en vue de l'obtention
du grade de docteur en sciences.*

Alexandre WELLE

Louvain-la-Neuve

2009

COMPOSITION DU JURY :

Professeur Jean-François GOHY (Président du jury)

Université catholique de Louvain

Docteur Marc MAUDUIT

Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes

Professeur Johan VAN DER EYCKEN

Universiteit Gent

Professeur Jacqueline MARCHAND-BRYNAERT

Université catholique de Louvain

Docteur Raphaël ROBIETTE

Université catholique de Louvain

Professeur Olivier Riant (Promoteur)

Université catholique de Louvain

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Olivier Riant pour son accueil dans son laboratoire et pour m'avoir permis de réaliser mon doctorat dans son équipe. Merci pour le soutien inconditionnel dans mes projets et pour la liberté accordée dans la gestion de mon travail. Merci pour l'optimisme dans les moments les plus difficiles. Je tiens enfin à le remercier pour son café légendaire qui permet une grande productivité et pour son organisation stimulante qui donne tout son sens aux mots « adaptabilité » et « flexibilité ».

La deuxième personne dont je tiens à souligner l'importance est Chantal DELAET, dite « Chanchan ». Je voudrais la remercier pour m'avoir sauvé la vie dans mes divers problèmes administratifs. Merci de t'être occupée de moi comme tu l'as fait et merci encore pour ta bonne humeur contagieuse.

Je remercie le Professeur Jacqueline MARCHAND-BRYNAERT et le docteur Raphaël ROBIETTE pour m'avoir suivi, guidé et conseillé durant mon doctorat ainsi que pour avoir accepté de juger mon travail.

Je remercie le docteur Marc MAUDUIT, le Professeur Johan VAN DER EYCKEN et le Professeur Jean-François GOHY d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Je tiens à remercier Julie MATAGNE pour m'avoir supporté, dans tous les sens du terme, durant ces années de thèse. Merci d'avoir été là pour moi, de m'avoir écouté que les choses aillent bien (rarement) ou quand rien ne fonctionne (le plus souvent). Merci enfin de me faire l'honneur de porter notre enfant.

Remerciements

Je remercie grandement toutes les personnes qui ont travaillé à mes côtés durant mon doctorat et qui ont dû me supporter.

Commençons par Isabelle BERGIERS-WELLE qui est bien plus qu'une collègue puisqu'elle fait maintenant partie de ma famille. Merci de m'avoir soutenu durant mon parcours universitaire. Merci aussi pour tous ces bons moments passés au labo et en dehors.

Je remercie grandement Nicolas VRIAMONT de m'avoir encadré durant mon mémoire et de m'avoir formé au métier de chimiste.

Je remercie Sonia pour sa gestion du laboratoire. Merci de t'assurer que nous pouvons tous travailler dans de bonnes conditions. Merci à Fabio pour la gestion des GC ainsi qu'à Cécile et Alain pour les RMN et Van pour l'HPLC.

Je remercie les personnes avec qui j'ai eu l'honneur de travailler plus étroitement. Merci encore à Sonia pour la synthèse du « superquat ». Merci à Julien pour son énorme travail sur l'addition de groupements silylés. Merci à Virginie pour son mémoire sur les borylations d'étones cycliques.

Je remercie grandement Dominique pour les nombreuses discussions chimiques que nous avons eues. Merci encore pour le dynamisme que tu apportes à ce laboratoire.

Je remercie Peter et Thomas pour ces bons moments passés au laboratoire et en dehors à déguster une bonne bière. Merci à Fady pour les discussions très constructives sur la chimie. Merci à nos deux post-docs français, Olivier et Carole pour l'expérience et la bonne ambiance que vous avez apportées. Merci à Sebastien

Remerciements

et Virginie, nos dernières recrues, qui vont poursuivre le travail accompli durant ma thèse. Je remercie aussi Nedjma avec qui j'ai partagé mon bureau et mon laboratoire, Nicolas, le benjamin du laboratoire et Géraldine qui viens d'arriver. Merci à Agnes pour l'ambiance apportée aux pauses-café

Je voudrais aussi remercier les « anciens » du laboratoire : Caroline, Chris, David, Jérôme, Julia (ta façon de râler me manque), Martin, Maxime, Mounia, Naouël, Nicolas, Nathalie, Olivier, Patrick (merci de m'avoir plusieurs fois sauvé la vie en informatique). Yann, et tous les autres.

Je voudrais aussi remercier Benoit, Valéry, Jessica et Martin pour les agréables moments passés lors de nos nombreuses sorties.

Merci à mes amis « extérieurs » à la chimie : Nicolas dit « Sting » et sa fiancée Sandrine ; Sebastien dit « Clette » et Florence la supradynamique ; Caro ma belle-sœur et Benoit (un petit dernier ?) ; Jonathan qui m'a tout appris sur les jurons et Alexia à la douce voix ; ainsi que tous les autres dont l'énumération serait trop longue.

Merci à ma famille, en particulier à mon frère Jean-Baptiste, pour son soutien durant ces années. Je remercie aussi ma belle-famille qui a toujours cru en moi.

Merci enfin au F.R.I.A. pour le support financier.

Les réactions dominos ou tandems représentent des méthodes très attractives en synthèse organique car elles permettent d'épargner un travail considérable. Ces réactions ont été appliquées, entre autres, à des processus de types aldolisations réductrices basés sur des catalyseurs au cuivre en séries intra- et intermoléculaires. Le principe est de générer un énoate de cuivre par réduction conjuguée, puis de l'additionner sur un électrophile, généralement un aldéhyde ou une cétone.

Le but de la thèse consiste à poursuivre ce travail en prospectant des applications à de nouvelles familles de partenaires, le développement de nouveaux types de catalyseurs, ainsi que l'utilisation de nouveaux nucléophiles tout en assurant le contrôle de la stéréochimie des nouveaux centres chiraux formés.

La première partie du travail est consacrée à l'étude de la réaction tandem d'aldolisation réductrice basée sur des complexes cuivre-phosphores. L'extension à de nouvelles familles d'accepteurs de Michael, d'électrophiles, de ligands et de sources de cuivre a été examinée. Cependant, de nombreux problèmes de réactivité, de chimio- (addition compétitive du nucléophile sur l'électrophile), diastéréo- et énantiosélectivité ont été rencontrés et aucune solution viable n'a pu être apportée.

En ce qui concerne l'utilisation de nouveaux types de ligands, nous avons découvert que les diaminocarbènes donnent d'excellents résultats, particulièrement en terme de chimiosélectivité. Des complexes stables à l'air et ne nécessitant pas d'activation ont été développés. De hautes activités catalytiques (T.O.N. = 1000, T.O.F. = 15000 h⁻¹) ont été obtenues. En outre, de bons rendements (50-80%) et des diastéréosélectivités intéressantes (*anti/syn* : 57/43-92/8) sont observés avec de vastes gammes de partenaires.

Résumé

Le développement d'une version énantiosélective a été prospecté, toutefois sans succès.

L'introduction d'un nouveau nucléophile, un ester boronique, a ensuite été étudiée. Bien que les produits borylés ne puissent pas être isolés et doivent être oxydés, la chimiosélectivité de la réaction est totale. Le système catalytique tolère une grande variété d'électrophiles et d'accepteurs de Michael différents. Les produits correspondants sont isolés avec de bons rendements (68-92 %) mais avec des diastéréosélectivités nulles ou faibles (1/1-3/1) sauf dans des cas particuliers. Le développement d'une version énantiosélective a été tenté avec toutefois des résultats mitigés.

L'utilisation d'un borosilane comme pronucléophile a enfin été testée. La chimiosélectivité est totale et la réaction tolère une grande diversité de partenaires réactionnels. Les rendements sont très bons (78-89 %) mais aucune diastéréosélectivité n'est obtenue, excepté avec l'acrylamide de Weinreb (*syn/anti*: 6,8/1 après optimisation) ainsi que dans des cas spécifiques. Le contrôle de la stéréochimie des centres formés peut cependant être assuré en utilisant un auxiliaire chiral. En plus, avec des dérivés substitués en α du carbonyle, il est possible de former un centre quaternaire chiral de manière stéréocontrôlée. Les diastéréosélectivités sont comprises entre 60/40 et $> 95/5$.

Domino or tandem reactions represent very attractive methods in organic synthesis because they allow sparing considerable work. These reactions have been applied among other to reductive aldol type processes based on copper catalysts in intra- and intermolecular series. The principle is to generate a copper enolate by conjugated reduction, and then add it on an electrophile, usually an aldehyde.

The aim of this thesis consists in the pursuit of this work by prospecting applications with new families of partners, development of new types of catalyst, as well as the use of new nucleophiles while assuring the control of the stereochemistry of the new chiral centres created.

The first part of this work is dedicated to the study of tandem reductive aldol reactions based on copper-phosphorus complexes. The extension to new families of Michael acceptors, electrophiles, ligands and copper sources was examined. However, many problems of reactivity, of chimio - (competitive addition of the nucleophile on the electrophile), diastéréo - and enantioselectivities were met during this work and no viable solution could be found.

Concerning the use of new types of ligand, we discovered that diaminocarbenes give very good results, particularly in term of chemoselectivity. Air-stable complexes that does not require activation were developed and high catalytic activities ($\text{T.O.N.} = 1000$, $\text{T.O.F.} = 15000 \text{ h}^{-1}$) were achieved. Good yields (50-80 %) and interesting diastereoselectivities (*anti/syn*: 57/43-92/8) are observed with a vast ranges of partner. The development of an enantioselective version was prospected, however unsuccessfully.

The introduction of a new nucleophile, a boronate ester, was then studied. Although the borylated product cannot be isolated and must be oxidized, the chemoselectivity of reaction is here complete. The catalytic system tolerates

Abstract

a wide variety of electrophiles and different Michael acceptors and the corresponding products are isolated with good yields (68-92 %) but with weak or poor diastereoselectivities (1/1-3/1) excepted with particular cases. The development of an enantioselective version was attempted but with poor results.

The use of a borosilane as pronucleophile was finally tested. The chemoselectivity is complete and the reaction tolerates a large diversity of partners. Yields are very good (78-89 %) but no diastereoselectivities were obtained excepted with the Weinreb's acrylamide (*syn/anti*: 6,8/1 after optimization) and with particular cases. The control of the stereochemistry of the formed centres can however be assured by using a chiral auxiliary. Moreover, with α substituted carbonyl derivatives, it is possible to form a chiral quaternary centre in a stereocontrolled way. Diastereoselectivities range from 60/40 to >95/5.

Liste des abréviations

2-EH	:	2-éthylhexanoate
Å	:	Angström
A.L.	:	acide de Lewis
Ac	:	acétyle
acac	:	acétylacétonate
Ad	:	adamantyle
APCI	:	atmospheric pressure chemical ionization
APTS	:	acide paratoluènesulfonique
aq.	:	aqueux
Ar	:	aryle
Bh	:	benzydryle
BINAP	:	2,2'-(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtalène
BMIM	:	<i>N</i> -butyl- <i>N'</i> -méthylimidazolium
Bn	:	benzyle
BOC	:	<i>tert</i> iobutyloxycarbonyle
Bu	:	butyle
Cat.	:	catalytique
CCM	:	chromatographie sur couche mince
CI	:	chemical ionization
Cy	:	cyclohexyle
DBM	:	dibenzoylméthanate
DCC	:	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	:	1,2-dichloroéthane
DCM	:	dichlorométhane
DIBAL-H	:	Hydrure de diisobutylaluminium
DiPP	:	1,3-diisopropylphényle
DMA	:	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
DMAP	:	4-diméthylaminopyridine
DME	:	1,2-diméthoxyéthane
DMF	:	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMI	:	1,3-diméthyl-2-imidazolidinone
DMP	:	2,2-diméthoxypropane
DMPS	:	diméthylphénylsilyle
DMPU	:	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone
DMSO	:	diméthylsulfoxyde
DPPB	:	1,4-diphénylphosphinobutane

Liste des abréviations

DPPE	:	1,2-diphénylphosphinoéthane
DPPF	:	1,1'-diphénylphosphinoferrocène
DPPM	:	diphénylphosphinométhane
DPPP	:	1,3-diphénylphosphinopropane
DRX	:	diffraction des rayons X
E	:	électrophile
e.d.	:	excès diastéréoisomérique
e.e.	:	excès énantiomérique
eq.	:	équivalent
ESI	:	electrospray ionization
Et	:	éthyle
GC	:	gaseous chromatography
GEA	:	groupement électroattracteur
h	:	heure
HMPA	:	hexaméthylphosphoamide
HMPT	:	hexaméthylphosphotriamine
HRMS	:	high resolution mass spectrometry
ImSal	:	imino-salen
IR	:	infra-rouge
L	:	ligand
LDA	:	diisopropylamide de lithium
LRMS	:	low resolution mass spectrometry
<i>m</i>	:	méta
M.W.	:	molecular weight
Me	:	méthyle
Mes	:	mésityle
NHC	:	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NMR	:	nuclear magnetic resonance
Nu	:	nucléophile
<i>o</i>	:	ortho
OMP	:	orthométhoxyphényle
<i>p</i>	:	para
P.E.	:	petroleum ether
PCC	:	chlorochromate de pyridinium
Ph	:	phényle
Pin	:	pinacoyl

Liste des abréviations

Piv	:	pivaloyle
PMHS	:	polyméthylhydrosiloxane
PMP	:	paraméthoxyphényle
ppm	:	part par million
Pr	:	propyle
PTSA	:	<i>paratoluenesulfonic acid</i>
Py	:	2-pyridyle
py	:	pyridine
quin.	:	quinolate
r.d.	:	rapport diastéréoisomérique
R.M.N.	:	résonance magnétique nucléaire
R.N.	:	registry number
<i>rac</i>	:	racémique
Rdmt	:	rendement
Rt	:	retention time
Stoech.	:	stoechiométrie
T.A.	:	température ambiante
TBAT	:	triphényldifluorosilicate de tetrabutylammonium
TBDPS	:	tertiobutyldiphénylsilyle
TBS	:	tertiobutyldiméthylsilyle
TC	:	thiophèncarboxylate
TES	:	triéthylsilyle
Tf	:	triflate
TFA	:	trifluoroacétate
Th	:	2-thièneyle
THF	:	tetrahydrofurane
THP	:	tetrahydropyrane
TLC	:	thin layer chromatography
TMDS	:	tetraméthylidisiloxane
TMS	:	triméthylsilyle
TOF	:	turn over frequency
tol.	:	toluène
TON	:	turn over number
Ts	:	tosyle
Xn	:	auxiliaire chiral
Xyl	:	xylyle

Table des matières

TABLE DES MATIERES.....	17
INTRODUCTION GENERALE.....	25
I. LES REACTIONS DE TYPE DOMINO	26
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE	35
I. LES RÉACTIONS DE MUKAIYAMA-ALDOLS BASÉES SUR DES COMPLEXES DE CUIVRE.....	36
<i>I.1. Introduction.....</i>	<i>36</i>
<i>I.2. Les réactions de Mukaiyama-aldols énantiosélectives basées sur des complexes de cuivre (II).....</i>	<i>37</i>
<i>I.3. Les travaux de Carreira sur les réactions de Mukaiyama-aldols vinylogues</i>	<i>38</i>
<i>I.4. Les travaux de Campagne sur les réactions de Mukaiyama-aldols vinylogues.....</i>	<i>40</i>
I.4.1. Développement du système	40
I.4.2. Applications en synthèse	41
I.4.3. Applications aux cétones comme électrophiles.....	43
I.4.4. Etude mécanistique	44
<i>I.5. Les travaux de Shibasaki sur les réactions de types Mukaiyama-aldol catalysées par du cuivre (I)</i>	<i>46</i>
I.5.1. Additions racémiques sur les cétones	46
I.5.2. Additions énantiosélectives sur les cétones.....	49
I.5.3. Additions énantiosélectives sur les imines.....	55
I.5.4. Additions de nitriles	58
II. LES REACTIONS TANDEMS BASEES SUR LA REDUCTION CONJUGUEE CATALYSEES PAR LE CUIVRE (I)	66
<i>II.1. Introduction sur les hydrures de cuivre (I).....</i>	<i>66</i>
<i>II.2. Les réactions séquentielles basées sur la réduction conjuguée catalysée par des complexes de cuivre.....</i>	<i>69</i>

Table des matières

II.2.1.	La réaction séquentielle d'allylation	69
II.2.2.	La réaction séquentielle d'alkylation	70
II.2.3.	La réaction séquentielle d'arylation	71
II.2.4.	La réaction séquentielle d'aldolisation.....	73
<i>II.3. Les réactions tandems basées sur la réduction conjuguée</i>		<i>78</i>
II.3.1.	L'alkylation.....	78
III. LES RÉACTIONS ALDOLS RÉDUCTRICES.....		79
<i>III.1. Introduction</i>		<i>79</i>
<i>III.2. Les réactions aldols réductrices énantiosélectives basées sur des complexe de rhodium</i>		<i>82</i>
<i>III.3. Les réactions aldols réductrices intramoléculaires basées sur des complexes de cuivre</i>		<i>84</i>
III.3.1.	Les premiers travaux.....	84
III.3.2.	Extension du système aux ènediones	86
III.3.3.	Réactions avec des nitroalcènes.....	89
III.3.4.	Réactions avec des alcynes diones.....	92
III.3.5.	Synthèses de pipéridinones	93
<i>III.4. Les réactions aldols réductrices intramoléculaires énantiosélectives basées sur des complexes de cuivre</i>		<i>96</i>
III.4.1.	Synthèses de lactones.....	96
III.4.2.	Synthèses de carbocycles	98
<i>III.5. Les réactions aldols réductrices intermoléculaires basées sur des complexes de cuivre</i>		<i>104</i>
III.5.1.	Premiers développements.....	104
III.5.2.	Les réactions entre les acrylates et les aldéhydes.....	106
III.5.3.	Les réactions entre les acrylates et les cétones.....	111
III.5.4.	Les réactions entre les allénoates et les cétones.....	117
III.5.5.	Les réactions entre les acrylates et les cétoimines.....	122
IV. LES REDUCTIONS BASEES SUR DES COMPLEXES CUIVRE-DIAMINOCARBENES		125
<i>IV.1. Introduction.....</i>		<i>125</i>
IV.1.1.	Les réductions conjuguées catalysées par des complexes cuivre- diaminocarbènes	127

Table des matières

IV.1.2. Synthèse, caractérisation et réactivité d'un hydruure de cuivre-diaminocarbène.....	129
IV.2. Réductions de carbonyles catalysés par des complexes cuivre-diaminocarbènes.....	131
V. REACTIONS DE DIBORATIONS ET DISILYLATIONS CATALYSEES PAR DES COMPLEXES DES CUIVRE	137
V.1.1. Introduction.....	137
V.2. Les diborations catalysées par des métaux de transition	137
V.3. Additions conjuguées de bisboronates catalysées par des complexes de cuivre	138
V.3.1. Première génération de systèmes catalytiques	138
V.3.2. Deuxième génération : addition d'alcool.....	141
V.4. Versions énantiosélectives.....	143
V.4.1. Application aux substitutions allyliques.....	145
V.5. Diborations catalysées par des complexes cuivre-diaminocarbènes	146
V.5.1. Derniers développements	147
V.6. Les disilylations d'oléfines électrodéficientes catalysées par le cuivre (I)	149
V.6.1. Disilylations d'énones.....	149
V.6.2. Disilylations d'alkylidènes malonates.....	151
VI. CONCLUSIONS.....	152
OBJECTIFS DE LA THESE	155
CHAPITRE 2 : LES RÉACTIONS TANDEMS ALDOLS RÉDUCTRICES CATALYSÉES PAR DES COMPLEXES CUIVRE-PHOSPHORES.....	159
I.1. Description du système catalytique.....	160
I.2. Les oléfines électrodéficientes	163
I.2.1. Introduction	163
I.2.2. Les acrylates substitués	164
I.2.3. Les nitroalcènes	167
I.2.4. Les énones	171
I.2.5. Les nitriles α,β -insaturés	174
I.2.6. Les acrylamides de Weinreb	176

Table des matières

I.2.7. Bilans	184
<i>I.3. Les électrophiles</i>	<i>185</i>
I.3.1. Introduction	185
I.3.2. Les imines.....	186
I.3.3. Les époxydes	191
I.3.4. Les halogénations.....	195
I.3.5. Bilans	201
<i>I.4. Développement de nouveaux systèmes catalytiques.....</i>	<i>202</i>
I.4.1. Introduction	202
I.4.2. Les phosphites	203
I.4.3. Bilans	214
<i>I.5. Conclusions</i>	<i>215</i>
 CHAPITRE 3 : LES REACTIONS TANDEMS ALDOLS REDUCTRICES	
BASEES SUR DES COMPLEXES CUIVRE-DIAMINOCARBENES 219	
I. INTRODUCTION	220
II. TRAVAUX PRELIMINAIRES.....	220
III. DEVELOPPEMENT DE COMPLEXES PRETS A L'EMPLOI.....	222
IV. OPTIMISATION DU SYSTEME.....	228
V. VARIATION DE SUBSTRATS	237
VI. DEVELOPPEMENT D'UNE VERSION ENANTIOSELECTIVE BASEE SUR L'UTILISATION DE LIGANDS CHIRAUX	244
VII. SYNTHÈSE D'UN FLUORURE DE CUIVRE(I)-DIAMINOCARBENE	250
VIII. CONCLUSIONS	253
 CHAPITRE 4 : LES REACTIONS TANDEMS BORYLATION-ALDOLS..255	
I. INTRODUCTION	256
II. IDENTIFICATION DU SYSTEME CATALYTIQUE	257
III. VARIATION DE L'ELECTROPHILE	261
IV. VARIATION DE L'ACCEPTEUR DE MICHAEL.....	263
V. DEVELOPPEMENT D'UNE VERSION ENANTIOSELECTIVE BASEE SUR L'UTILISATION DE LIGANDS CHIRAUX	269
VI. DEVELOPPEMENT D'UNE VERSION DIASTEREOSELECTIVE.....	274

Table des matières

VI.1. Travaux préliminaires.....	274
VI.2. Variation de substrats.....	277
VI.3. Utilisation de substrats chiraux.....	281
VII. CONCLUSIONS	286
CHAPITRE 5 : LES REACTIONS TANDEMS SILYLATION-ALDOLS	289
I. INTRODUCTION	290
II. TRAVAUX PRELIMINAIRES.....	291
III. VARIATION DES SUBSTRATS.....	294
IV. DEVELOPPEMENT D'UNE VERSION DIASTEREOSELECTIVE.....	299
IV.1. Applications synthétiques.....	306
IV.1.1. Synthèses de cyclopropanes	306
IV.1.2. Synthèses d'allylsilanes	310
V. REACTIONS BASEES SUR L'UTILISATION DE SUBSTRATS CHIRaux	313
V.1. Détermination de la configuration absolue	317
V.2. Variation de l'électrophile	325
V.3. Utilisation de dérivés β -substitués.....	329
V.4. Réactions avec les dérivés α -substitués	332
V.5. Optimisation de la structure de l'auxiliaire chiral	339
V.6. Conclusions.....	345
CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES.....	349
I. CONCLUSIONS GENERALES	350
II. PERSPECTIVES	361
EXPERIMENTAL PART	372
I. GENERALITIES.....	373
I.1. Apparatus and analyses	373
I.2. Solvents and reagents.....	374
I.3. Purifications.....	374
II. CHAPITRE 2 : LES RÉACTIONS TANDEMS RÉDUCTION CONJUGUÉE-ALDOLS CATALYSÉES PAR DES COMPLEXES CUIVRE-PHOSPHORES	375

Table des matières

<i>II.1. Syntheses of complexes</i>	375
II.1.1. Procedure for the synthesis of copper complexe [(Ph ₃ P)CuF ₂ .2MeOH] <u>1</u>	375
II.1.2. Synthesis of 4-tert-butylphénoxycopper <u>66</u>	376
<i>II.2. Syntheses of ligands</i>	377
II.2.1. General procedure for the syntheses of phopshoramidites <u>67</u> , <u>68</u> and <u>69</u>	377
<i>II.3. Syntheses of substrates</i>	379
II.3.1. Synthesis of nitrostyrene <u>22</u>	379
II.3.2. Synthesis of Weinreb acrylamide <u>39</u>	380
II.3.3. Synthesis of N-benzylidene-P,P-diphenylphosphinic amide <u>46</u>	381
II.3.4. Synthesis of methyl benzylidenecarbamate <u>49</u>	382
II.3.5. Synthesis of ethyl 2,3-dimethylacrylate <u>61</u>	384
<i>II.4. General procedure for reduction-aldolisation tandem reactions</i>	385
III. CHAPITRE 3 : LES RÉACTIONS D'ALDOLISATIONS RÉDUCTRICES BASÉES SUR DES COMPLEXES CUIVRE-DIAMINOCARBÈNES	391
<i>III.1. Syntheses of ligands precursors</i>	391
III.1.1. One step synthesis of imidazoium salts	391
III.1.2. Two steps synthesis of IPr.HBF ₄ <u>82</u>	393
III.1.3. Synthesis of imidazolinium salts	394
III.1.4. Synthesis of 1-mesityl-3-methyl-imidazolium iodide <u>85</u>	395
III.1.5. Synthesis of (1S,2S)-1,2-diphenyl-dio-tolyethane-1,2-diamine	396
<i>III.2. Synthesis of imidazolium triflate <u>118</u></i>	397
<i>III.3. Syntheses of complexes</i>	399
III.3.1. Procedure for the syntheses of IMesCu- thiophenecarboxylate <u>75</u> , 8-hydroxyquinolate <u>76</u> and hexafluoroactetylacetonate <u>77</u>	400
III.3.2. Typical Procedure for the Synthesis of (NHC)Cu(DBM) Complexes	402
III.3.3. Modified Procedure for the Synthesis of (NHC)Cu(DBM) Complexes	404
<i>III.4. Typical Procedure for Tandem Hydrosilylation-Aldolization Reactions</i>	411
<i>III.5. Determination of Relative Stereochemistry of Nitrile Compounds</i>	422
IV. CHAPITRE 4 : LES REACTIONS TANDEMS BORYLATION-ALDOLS	424

Table des matières

<i>IV.1. Syntheses of substrates</i>	424
IV.1.1. Synthesis of cycloheptenone <u>157</u>	424
IV.1.2. Synthesis of cyclopentenone <u>168</u>	425
<i>IV.2. General procedure for tandem reaction borylation-aldolisation</i>	428
<i>IV.3. Determination of relative configurations</i>	443
<i>IV.4. Application in Suzuki coupling</i>	447
V. CHAPITRE 5 : LES RÉACTIONS TANDEMS SILYLATION-ALDOLS	449
<i>V.1. Syntheses of reagents</i>	449
V.1.1. Syntheses of borosilanes	449
<i>V.2. Synthesis of chiral auxiliaries</i>	451
V.2.1. Synthesis of oxazolidine <u>202</u>	452
V.2.2. Synthesis of (S)-methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-valine	453
V.2.3. Synthesis of (S)-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one <u>250</u>	454
<i>V.3. Syntheses of Michael acceptors</i>	455
V.3.1. Synthesis of ethyl 2-(diethoxyphosphoryl)acrylate <u>197</u>	455
V.3.2. Synthesis of enoylamide <u>201</u>	456
V.3.3. General procedure for the syntheses of enoyloxazolidinones	457
V.3.4. Modified procedure for the synthesis of (S)-3-(2-fluoroacryloyl)-4-phenyloxazolidin-2-one <u>244</u>	461
<i>V.4. Procedures for tandem silylation-aldol reactions</i>	463
V.4.1. General procedure for tandem silylation-aldol reactions	463
V.4.2. Modified procedure for tandem reaction with enoyloxazolidinones....	473
<i>V.5. Determination of absolute configuration</i>	500
V.5.1. General procedure for Fleming oxidation.....	500
V.5.2. Procedure for the conversion of primary alcohols to iodide	501
V.5.3. Synthesis of 2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-oxo-3-((S)-2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)-1-phenylpropyl acetate <u>209</u>	503
V.5.4. Deprotection of acetate <u>211</u>	503
V.5.5. Syntheses of aromatic esters.....	504
ANNEXE 1 : CRISTALLOGRAPHIC DATA	507
ANNEXE 2 : PUBLICATION	508
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	513

Introduction générale

I. Les réactions de type domino

La synthèse organique s'est développée de manière fascinante ces dernières années.¹ En 1994, la synthèse de la palytoxine par le Professeur Kishi a été réalisée. Il s'agit d'une des molécules les plus complexes avec 64 centres stéréogéniques, et 10¹⁹ stéréoisomères. Progressivement, la question n'a plus été de savoir ce que les chimistes savent synthétiser, mais comment ils le font. En effet, l'image de la chimie s'est dégradée, et cette science est souvent vue comme nuisible à l'environnement. Il faut donc se tourner vers des méthodologies qui s'inscrivent dans une logique de développement durable. Il y a des recherches pour la diminution des déchets, le développement de procédures plus tolérables écologiquement, la préservation des ressources et une meilleure efficacité générale. Cela s'inscrit aussi dans une logique économique puisque cela amène une baisse des coûts.

La procédure habituelle est de procéder à la formation de nouvelles liaisons de manière individuelle et par étapes. Il serait donc beaucoup plus efficace d'utiliser des méthodologies « domino ». Tietze définit ces réactions par des processus où plusieurs liaisons sont formées en une seule étape sans isoler d'intermédiaire, changer les conditions réactionnelles ou ajouter des réactifs. Ces réactions sont écologiquement et économiquement favorables car elles présentent les avantages d'une diminution des déchets et du travail pour effectuer une transformation.

La définition donnée par Tietze a ensuite été nuancée par Fogg et Dos Santos.² En effet, de nombreux termes comme domino, tandem ou cascade sont utilisés de manière semblable. Ces chercheurs ont donc développé une taxonomie afin de mieux nuancer les différentes méthodologies basées sur la

catalyse (Figure 1). Il est à noter que ces termes ne s'appliquent qu'aux réactions catalysées

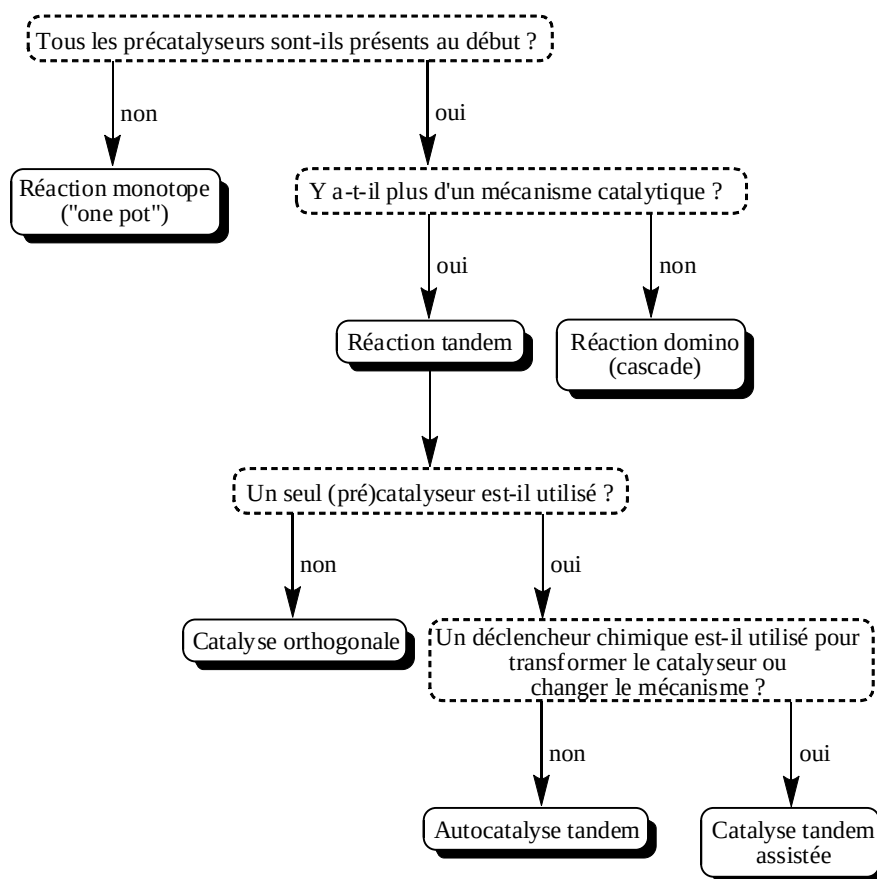


Figure 1

D'abord, il y a les réactions « one pot » ou monotope. C'est un terme général qui désigne les réactions qui impliquent plusieurs transformations avec un seul traitement post-réactionnel.

Si tous les composants sont présents au début de la réaction, et qu'il n'y a donc pas d'ajout de réactifs durant le processus, le terme domino est utilisé. Cependant, ce nom est réservé aux réactions qui impliquent un seul mécanisme catalytique (Figure 2). Le nom cascade est parfois utilisé dans la

littérature et représente un cas particulier de réactions domino réservé aux transformations multiples ($>$ ou $= 3$).

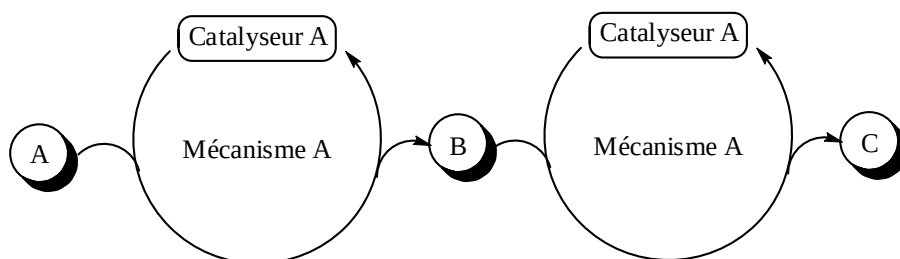


Figure 2

Le terme tandem est préféré pour les réactions qui comprennent plusieurs mécanismes catalytiques. Parmi ces réactions, plusieurs termes sont nuancés. L'appellation « catalyse orthogonale » est utilisée dans les cas où plusieurs catalyseurs ou précatalyseurs sont engagés dans la réaction. Les différentes transformations sont opérées *via* des systèmes catalytiques différents et sans interaction entre eux (Figure 3).

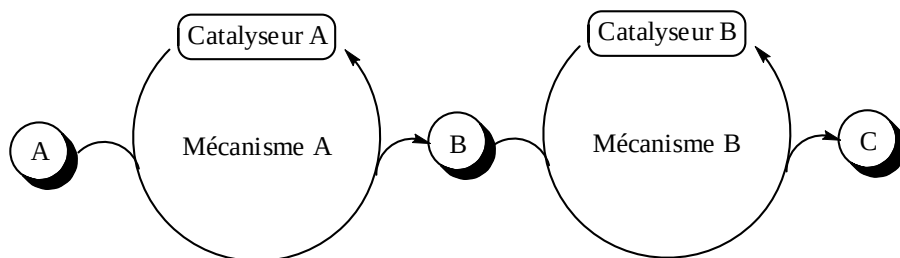


Figure 3

L'autocatalyse tandem suppose l'utilisation d'un unique (pré)catalyseur qui va opérer les différentes transformations en utilisant des mécanismes différents (Figure 4).

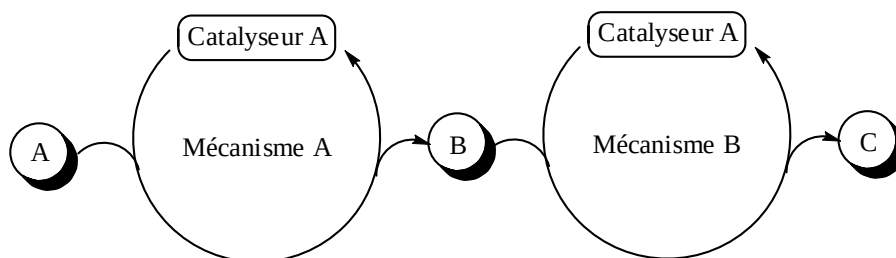


Figure 4

Enfin, la catalyse tandem assistée désigne les réactions dans lesquelles un seul catalyseur est engagé dans la réaction, mais où un « déclencheur » est utilisé, soit pour transformer le catalyseur, soit pour changer le mécanisme (Figure 5). Les deux mécanismes ne peuvent donc pas coexister.

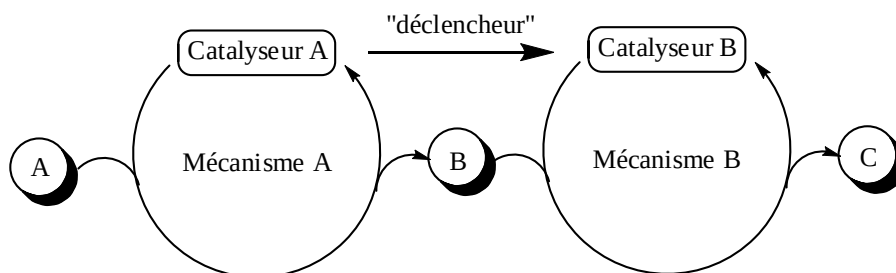


Figure 5

Ce type de procédé catalytique est expérimenté depuis des millions d'années par la nature. La vie est basée sur des procédés tandems, puisqu'une multitude de transformations chimiques différentes se déroule de manière monotopie. Le milieu réactionnel est la cellule et les catalyseurs, les enzymes. Il est possible de trouver des exemples de processus biochimiques qui illustrent les différents cas de figure définis plus haut. Par exemple, une réaction célèbre, la polycyclisation de l'époxy squalène en lanostérol, est un beau modèle de réaction cascade (Figure 6).

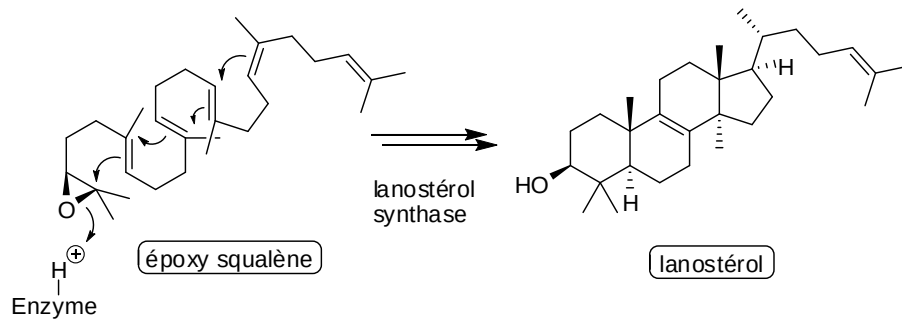


Figure 6

Cependant, la nature a aussi recours à d'autres types de catalyse comme dans le cas de la glycolyse (Figure 7). Durant cette séquence réactionnelle, le glucose est converti en deux molécules de pyruvate, deux ATP et deux NADH.

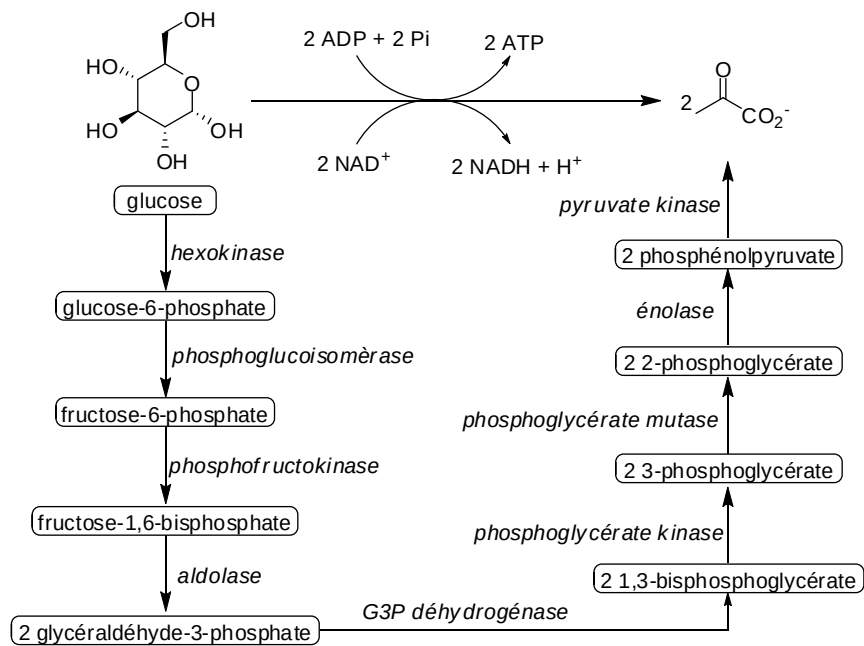


Figure 7

Toutes ces transformations se déroulent dans le cytoplasme et nécessitent de nombreuses enzymes différentes qui vont chacune spécifiquement catalyser

une réaction avec un mécanisme différent. Il s'agit donc d'une catalyse orthogonale. De nombreuses transformations métaboliques font appel à ce type de processus.

Vu l'efficacité des procédés biochimiques, les chimistes se sont inspirés de la nature dans la façon de synthétiser des molécules. Ainsi, en 1917, Robinson et son équipe décrivent la synthèse de la tropinone *via* une réaction monotope entre du succinaldéhyde, de la méthylamine et de l'acide acétonedicarboxylique (Figure 8).³

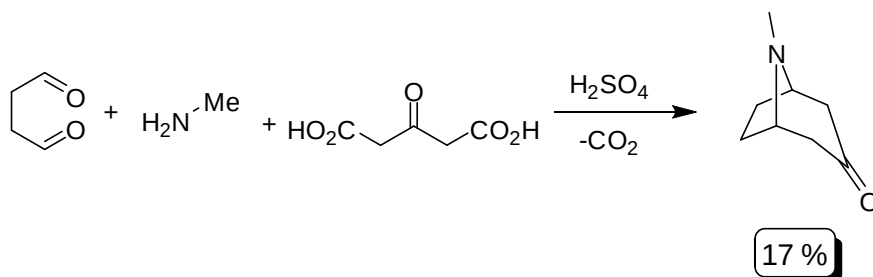
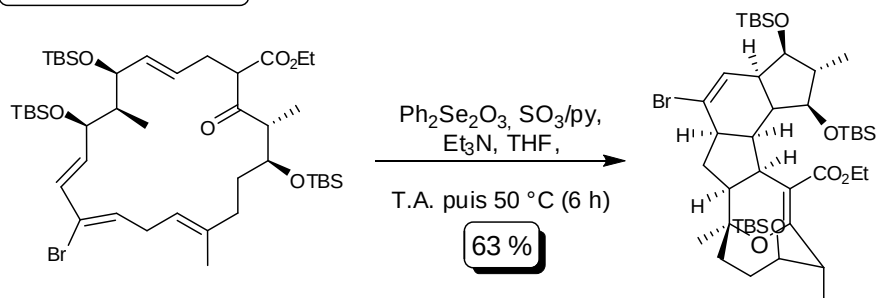


Figure 8

Avec le temps, les méthodologies tandems ont ensuite gagné en efficacité et en complexité. En 2002, les équipes d'Evans et de Sorensen décrivent, de manière quasi simultanée et indépendante, la synthèse totale d'un composé naturel en utilisant une méthodologie tandem.^{4, 5} La synthèse de (-)-FR-182877 est réalisée en utilisant comme étape clé une séquence Diels-Alder/hétéro-Diels-Alder. Durant cette étape, quatre nouvelles liaisons sont formées et le composé de départ monocyclique est converti en une structure pentacyclique. De plus, sept centres stéréogéniques sont générés de manière stéréocontrôlée. Cette procédure permet d'épargner un travail important et montre que les méthodologies tandems peuvent être très performantes.

Synthèse de Evans



Synthèse de Sorensen

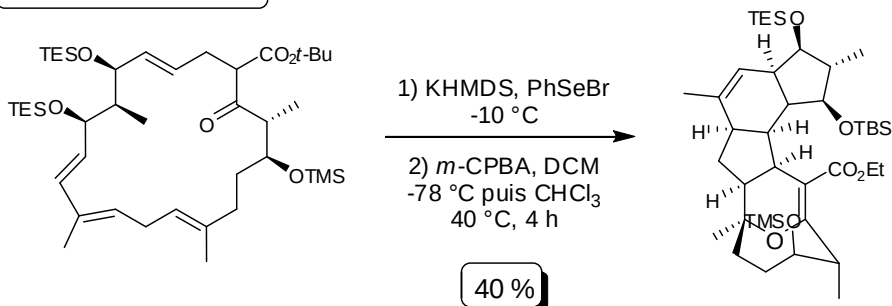
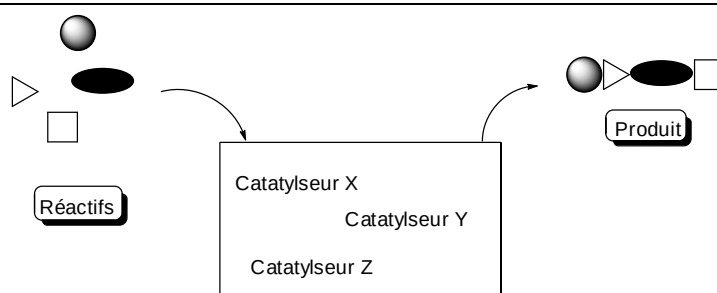


Figure 9

C'est pourquoi, il est important de continuer à développer ce type de méthodologie afin d'améliorer sans cesse l'efficacité des procédés synthétiques. Le but ultime serait le développement de procédés complètement monotopes, où tous les (pré)catalyseurs seraient présents au début de la réaction et où il suffirait d'introduire les réactifs d'un côté et de récupérer le produit de l'autre.

**Figure 10**

Le cuivre s'est révélé un excellent métal pour développer des réactions tandems catalytiques car il est capable de catalyser une grande variété de réactions avec d'excellentes activités et sélectivités. C'est pourquoi, nous nous sommes intéressés au développement de nouvelles réactions tandems addition conjuguée-aldolisations catalysées par des complexes de cuivre.

Durant l'introduction bibliographique, les résultats obtenus dans la littérature avec diverses réactions catalysées par le cuivre seront détaillés. Nous verrons que les complexes de cuivre catalysent efficacement l'addition de nombreux types de nucléophiles sur divers électrophiles. De très bons résultats en termes d'activité et de sélectivité sont obtenus et des processus tandems ont pu être développés.

La partie résultats et discussions a été divisée en quatre chapitres. Le premier est consacré à l'emploi des complexes cuivre-phosphores dans les réactions tandems d'aldolisations réductrices. Le deuxième chapitre traite de l'utilisation de complexes cuivre-diaminocarbènes dans la même réaction. Au troisième chapitre sera exposée l'utilisation d'un nouveau type de nucléophile : le bisboronate. Enfin, l'introduction du borosilane sera présentée dans le quatrième chapitre.

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

I. Les réactions de Mukaiyama-aldols basées sur des complexes de cuivre

I.1. Introduction

Au début des années 70, Mukaiyama et son équipe ont développé une méthode permettant de réaliser des réactions d'aldolisation croisées avec de bons rendements. Cette technique consiste à former des éthers d'énols silylés à partir de composés carbonylés dans une première étape et ensuite à les condenser avec d'autres composés carbonylés en présence d'un acide de Lewis. Le composé carbonylé est activé par l'acide de Lewis, ce qui permet son attaque par l'éther d'énol silylé. Durant ce processus, un contre-ion de l'acide de Lewis est transféré sur le silicium (Figure 11).

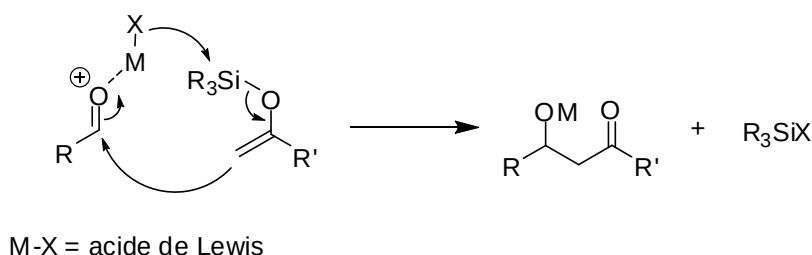


Figure 11

Les avantages sont multiples. Tout d'abord, l'espèce nucléophile est bien définie, puisqu'il n'y a pas d'équilibre entre différents énolates. La régiochimie et la stéréochimie de l'éther silylé sont par conséquent contrôlables. Un deuxième avantage est le travail en milieu acide, alors que la plupart des aldolisations croisées se déroule en milieu basique. Cela peut poser problème pour des composés sensibles aux conditions basiques.

Les réactions de type Mukaiyama-aldols basées sur des complexes de cuivre

I.2. Les réactions de Mukaiyama-aldols énantiosélectives basées sur des complexes de cuivre (II)

Parmi les différents acides de Lewis disponibles, les complexes de cuivre (II) se sont révélés particulièrement intéressants. En effet, en utilisant des complexes cationiques coordonnés par des ligands de type bisoxazoline (BOX) ou pyridine-bisoxazoline (PyBOX), il est possible d'obtenir d'excellents résultats entre des aldéhydes ou des pyruvates et des éthers d'énol silylés (Figure 12).^{6, 7}

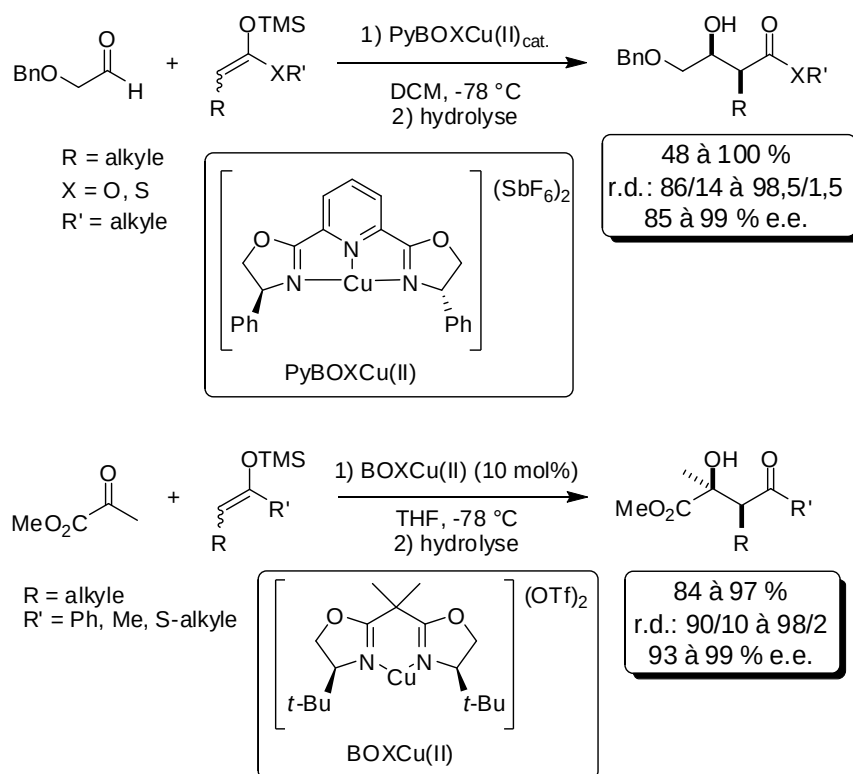


Figure 12

Les rendements sont généralement excellents et les excès énantiomériques sont la plupart du temps supérieurs à 90 %. Lorsqu'il y a formation de

diastéréoisomère, le rapport est généralement supérieur à 86/14 en faveur de l'isomère *syn*. L'une des grandes limitations de cette méthodologie est l'utilisation d'électrophile portant un groupement chélatant en position α . Ce groupement, ici un benzyloxy ou un carboxyalkyle permet de coordonner le cuivre et de former un chélate rigide. Les rotations sont ainsi bloquées et le nucléophile peut s'additionner préférentiellement sur une des deux faces prochirales (Figure 13).

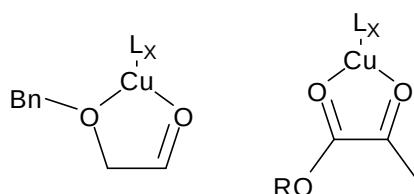


Figure 13

I.3. Les travaux de Carreira sur les réactions de Mukaiyama-aldols vinylogues

Alors que la plupart des réactions type Mukaiyama se base sur l'activation de l'électrophile par l'acide de Lewis (Figure 14), Carreira et son équipe se sont penchés sur une stratégie inverse, c'est-à-dire une transméallation du silicium (Figure 15).⁸



Figure 14

Mukaiyama "modifiée"

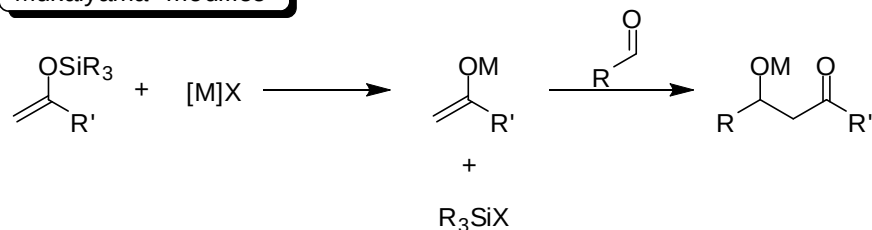


Figure 15

Le système développé se base sur un complexe de cuivre portant un ligand fluorure. Le fluorure de cuivre est généré *in situ* à partir de triflate de cuivre (II) et de TBAT (NBu_4)(Ph_3SiF_2). Ce ligand est important pour pousser la transmétallation vers l'énolate de cuivre par la formation d'une liaison Si-F très forte. L'information chirale est apportée par de la BINAP substituée par des groupements toluyles. Cette stratégie a été étudiée sur un système impliquant un silyldiènolate. Après optimisation des conditions, la réaction a été appliquée à divers aldéhydes.

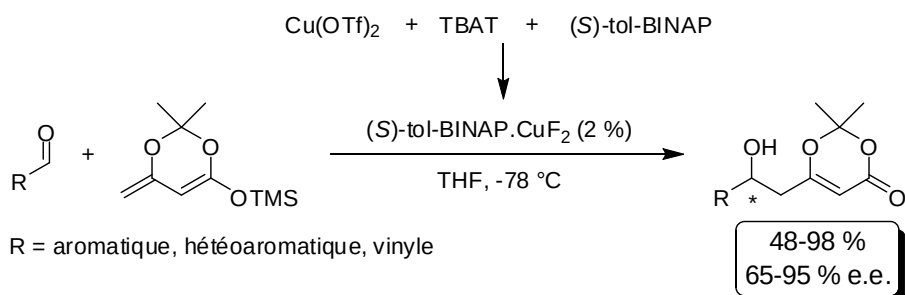


Figure 16

Les rendements sont généralement très bons et accompagnés par des excès énantiomériques excellents.

Il est important de noter que lorsque la réaction est conduite en l'absence d'une source de fluorure, les adduits sont isolés sous forme racémique. Cela s'explique par l'absence de transmétallation et par un mécanisme classique d'activation de l'électrophile.

Une étude mécanistique plus approfondie est ensuite venue appuyer ce mécanisme par transmétallation.⁹ Tout d'abord, ils ont montré que la réaction donnait exactement les mêmes résultats si le tertibutoxyde de cuivre (I) était employé à la place d'un sel de cuivre (I) ou (II) et d'une source de fluorure. Cela implique donc que l'espèce active est un cuivre (I), et que si un complexe de cuivre (II) est engagé, il est réduit dans les conditions réactionnelles. La deuxième conclusion est qu'un alcoolate est capable de générer l'énolate métallique de la même manière que le fluorure. D'autre part, la réaction a été suivie en direct avec une sonde infrarouge, et alors que les bandes caractéristiques du silyldiènoate disparaissent, des bandes attribuées à un énolate de cuivre apparaissent.

Ces informations prouvent donc que le mécanisme est bien une activation de l'espèce nucléophile.

I.4. Les travaux de Campagne sur les réactions de Mukaiyama-aldols vinylogues

I.4.1. Développement du système

De manière presque simultanée et indépendante, Campagne et son équipe ont décrit un système catalytique analogue.¹⁰ Ils pensent aussi à une activation de l'éther d'énol et non de l'aldéhyde.

Ils obtiennent sur quatre exemples d'aldéhyde des rendements entre 35 et 80 % et des excès énantiomériques compris entre 48 et 77 % (Figure 17).

Les réactions de type Mukaiyama-aldols basées sur des complexes de cuivre

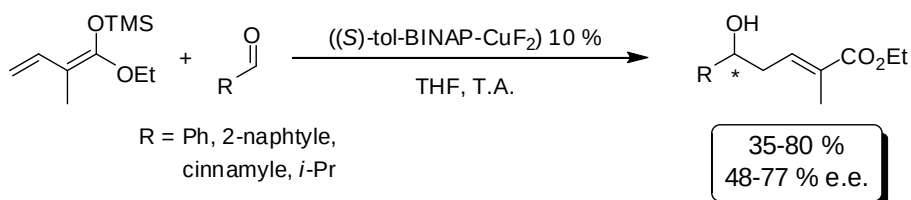


Figure 17

Ils ont par après étudié l'influence de plusieurs paramètres sur la réaction.¹¹ La température n'a que peu d'influence sur l'énantiosélectivité, alors que la conversion s'arrête à partir de -30 °C. Différents ligands ont été employés sans amélioration des résultats. Ils se sont alors penchés sur des sources de fluorure chirales. Ces dérivés d'alkaloïdes ont donné des résultats intrigants en absence de cuivre et impliquant donc des énolates « nus ». Malheureusement, les rendements sont restés modestes (< 70 %) et les excès énantiomériques, bas (< 26 %).

1.4.2. Applications en synthèse

En employant le système initial, la synthèse d'un précurseur de la lactone de Prelog-Djerassi a été développée.¹² Introduisant un substituant en γ du pronucléophile, ils ont observé une baisse de la sélectivité γ/α (50/50 à 86/14) mais la réaction reste généralisable (Figure 18).

Les rendements combinés sont généralement élevés (60 à 95 %), les diastéréosélectivités sont totales en faveur de l'isomère *anti*, et les excès énantiomériques compris entre 82 et 91 % sont obtenus.

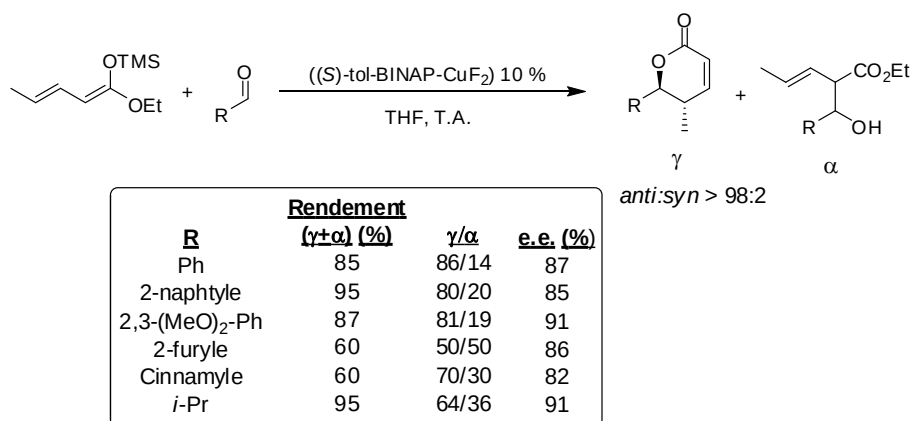


Figure 18

Ces résultats en main, ils ont appliqué cette méthodologie à la synthèse de différents fragments du Discodermolide, une molécule ayant des propriétés anticancéreuses intéressantes.¹³ Chaque fragment de synthèse peut venir du produit de réaction de Mukaiyama vinylogue avec cet aldéhyde α chiral dérivé de l'ester de Roche (Figure 19)

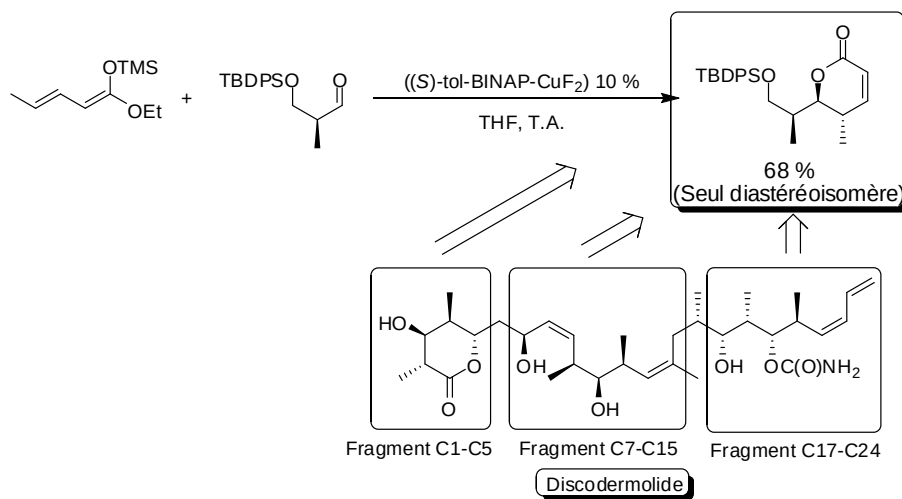


Figure 19

Les réactions de type Mukaiyama-aldols basées sur des complexes de cuivre

I.4.3. Applications aux cétones comme électrophiles

Ce système catalytique a ensuite été appliqué aux cétones comme électrophiles (Figure 20).¹⁴

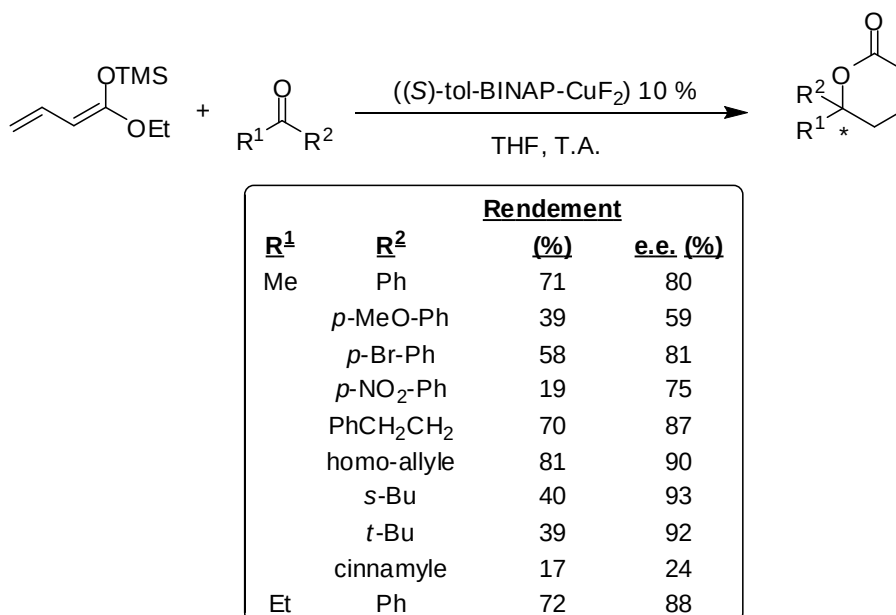


Figure 20

Bien que de nombreuses cétones aromatiques et aliphatiques fonctionnent dans les conditions réactionnelles, les résultats sont extrêmement variables. Les rendements sont compris entre 17 et 81 %. Les mauvais résultats s'expliquent par la formation d'un produit secondaire racémique linéaire dont la géométrie de double liaison est *trans*. Les énantiosélectivités sont bonnes, spécialement avec les cétones aliphatiques où des excès de l'ordre de 90 % sont obtenus. Seul le cinnamaldéhyde donne des résultats navrants avec un pauvre rendement et e.e.

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

Ce travail a été appliqué à la synthèse de la Taurospongine A, une molécule d'origine naturelle ayant des propriétés biologiques intéressantes (Figure 21).

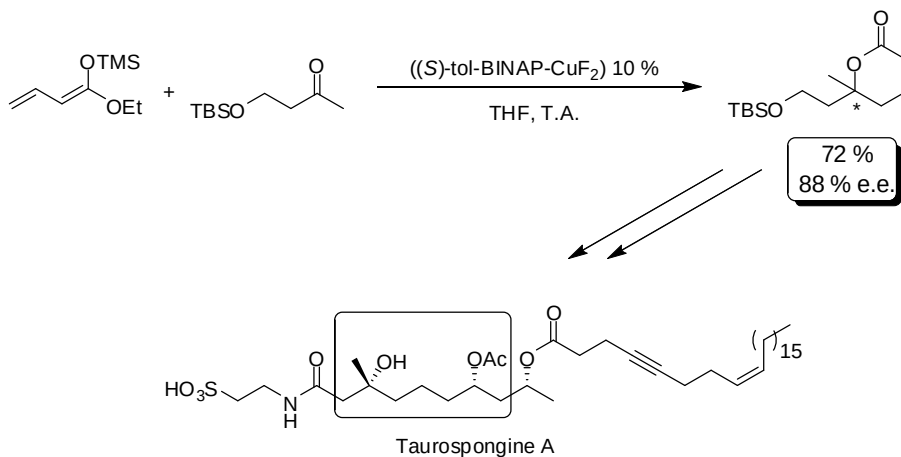


Figure 21

I.4.4. Etude mécanistique

Enfin, une étude mécanistique a été menée.¹⁵ La rationalisation de ce type de réaction semble difficile, tant les résultats sont sensibles à un grand nombre de paramètres. Une première expérience importante est la synthèse racémique « classique » des adduits aldols. Les deux diastéréoisomères α et le régioisomère γ ont été séparés et soumis séparément au complexe de cuivre chiral. Les stéréoisomères α aboutissent à la formation de la lactone et du composé linéaire énantiomériquement enrichis. Ces résultats sont semblables à ceux obtenus lorsque la réaction est conduite à partir de l'aldéhyde et l'éther silylé. Cela indique qu'un mécanisme de type rétro-aldol s'est produit. L'isomère γ quant à lui, ne donne aucune réaction lorsqu'il est réengagé dans les conditions réactionnelles, ce qui implique que ce composé ne subit pas de réaction de rétro-aldolisation.

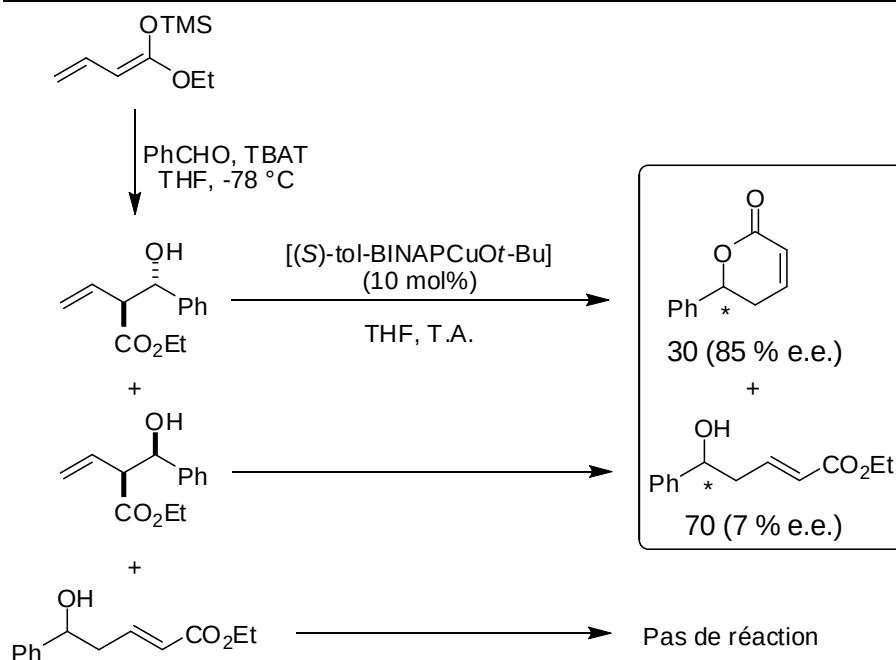


Figure 22

Les conclusions peuvent donc être rationalisées dans le mécanisme suivant (Figure 23). D'après les auteurs, la première étape est une réaction Mukaiyama aldol « classique ». Ensuite, ce produit subit une retro-aldol pour donner un α -cuproester qui isomérise en π -allyle cuivre. Ce dernier réagit alors avec l'aldéhyde pour donner les produits de réaction habituels. La formation d'un énolate de cuivre centré sur l'oxygène n'est pas en accord avec les observations, puisque ce genre de processus est connu pour être particulièrement lent. En conséquence, un mécanisme de type hétéro-Diels-Alder n'est pas envisageable non plus.

I.5. Les travaux de Shibasaki sur les réactions de types Mukaiyama-aldol catalysées par du cuivre (I)

Parallèlement à ces résultats, des travaux ont été entrepris par Shibasaki et son équipe en vue de généraliser cette méthodologie aux réactions de Mukaiyama non-vinylogues.¹⁶ Cependant, ils sont partis des résultats qu'ils ont obtenus entre des allylsilanes et des dérivés carbonylés.¹⁷ Alors que le système chlorure cuivreux/TBAT ne donne pas le produit aldol, l'utilisation du complexe [(Ph₃P)₃CuF.2EtOH] aboutit à la formation de traces du produit désiré. En présence d'un léger excès de triéthoxyfluorosilane, le produit aldol est isolé avec un rendement quantitatif.

46

Les réactions de type Mukaiyama-aldols basées sur des complexes de cuivre d'excellents rendements. Avec le substrat polyoxygéné, la réaction donne un bon rendement accompagné d'une excellente diastéréosélectivité. Avec les dérivés du propionate de méthyle, des bons rendements sont observé, ainsi qu'une diastéréosélectivité de 1,6 pour 1, quel que soit la géométrie de l'énolate silylé. Cela indiquerait une isomérisation de l'énolate lors la transméallation et une équilibration rapide.

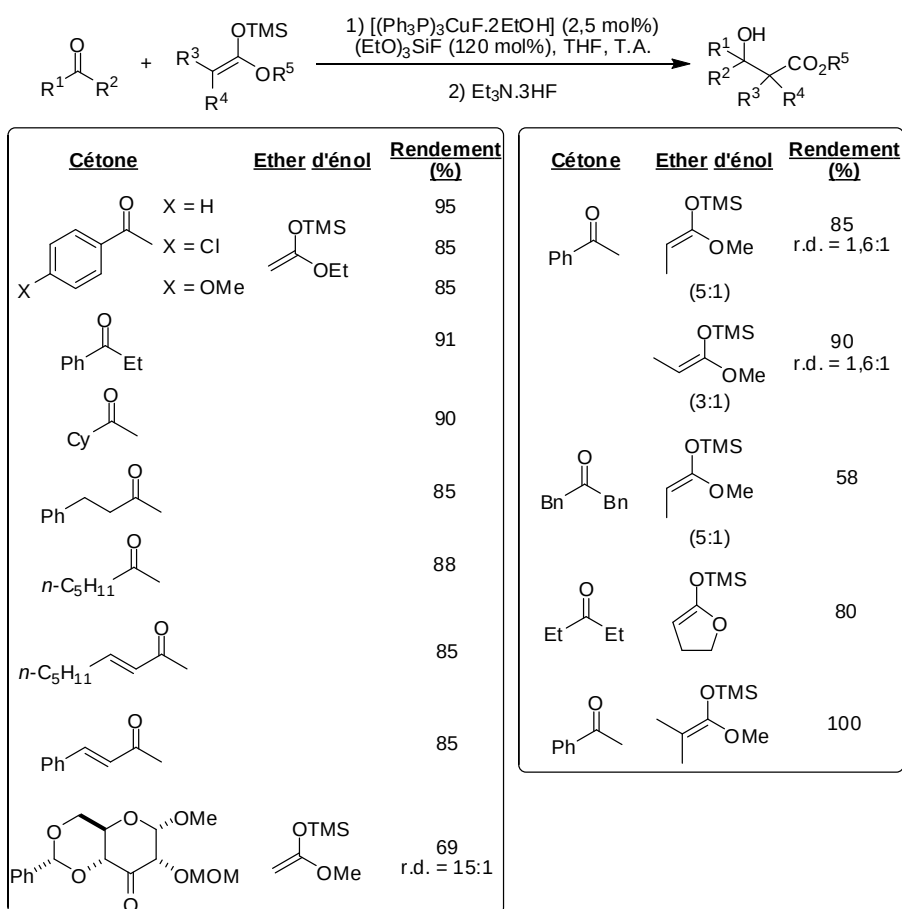


Figure 24

Une étude mécanistique a ensuite été entreprise via diverses expériences R.M.N. ainsi que d'études cinétiques. Un cycle catalytique a été proposé et diverses conclusions ont pu être tirées (Figure 25).

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

D'abord, le précurseur métallique réagit avec le fluorosilane pour former un complexe cationique de cuivre et un silicate. Cet intermédiaire réagit alors avec l'éther silylé en libérant du fluorotriméthylsilane et un autre silicate. Ce dernier est en équilibre avec l'énolate de cuivre qui est l'espèce qui réagit avec le dérivé carbonylé.

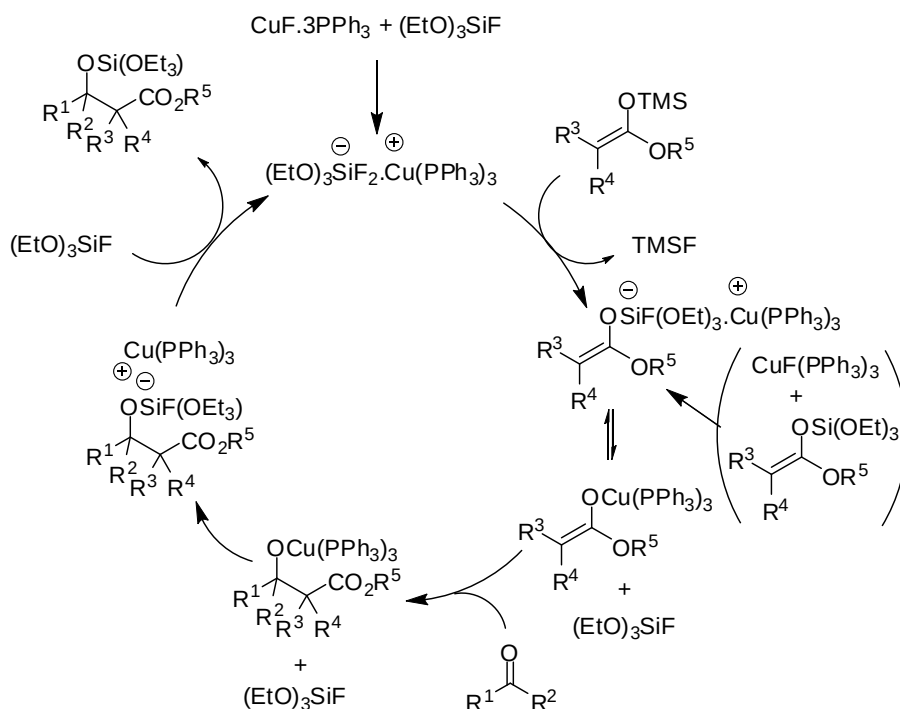


Figure 25

L'alcoolate de cuivre résultant réagit rapidement avec le triéthoxyfluorosilane libérant l'aldolate silylé et régénérant l'espèce active, le silicate de cuivre.

Enfin, un exemple en catalyse asymétrique a été réalisé avec succès (Figure 26). D'excellents rendements accompagnés de bonnes énantiosélectivités ont été obtenus.

Les réactions de type Mukaiyama-aldols basées sur des complexes de cuivre

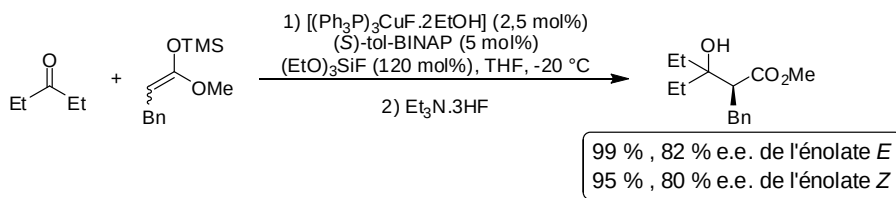


Figure 26

Il est intéressant de noter que le même énantiomère est obtenu, sans influence de la géométrie de l'énolate.

I.5.2. Additions énantiosélectives sur les cétones

I.5.2.1. Première génération du système catalytique

A la suite de ces bons résultats, ils ont développé une version énantiosélective de cette réaction en vue d'obtenir des alcools tertiaires énantiomériquement enrichis. Cependant, après un criblage de ligand extensif, il s'est avéré que malgré les excellents rendements, les excès énantiomériques ne dépassent pas 33 %.¹⁸ Cela est dû selon les auteurs à un état de transition de type linéaire, où la cétone se trouve loin de l'environnement chiral induit par la diphosphine (Figure 27).

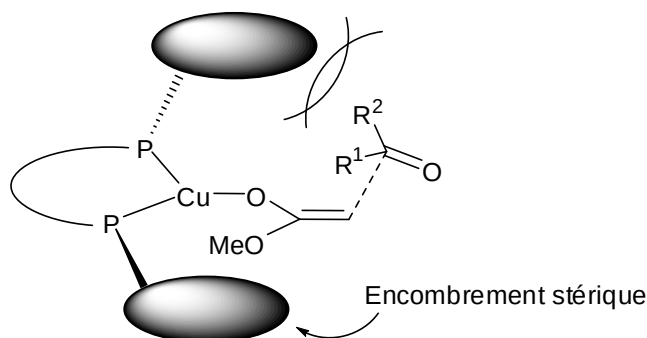


Figure 27

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

Ils ont donc développé de nouveaux ligands qui présentent une « poche » chirale plus profonde et ont postulé que les meilleurs résultats seraient obtenus avec des diphosphines présentant un squelette diphenylphospholane séparé par un « linker » de structure variable (Figure 28).

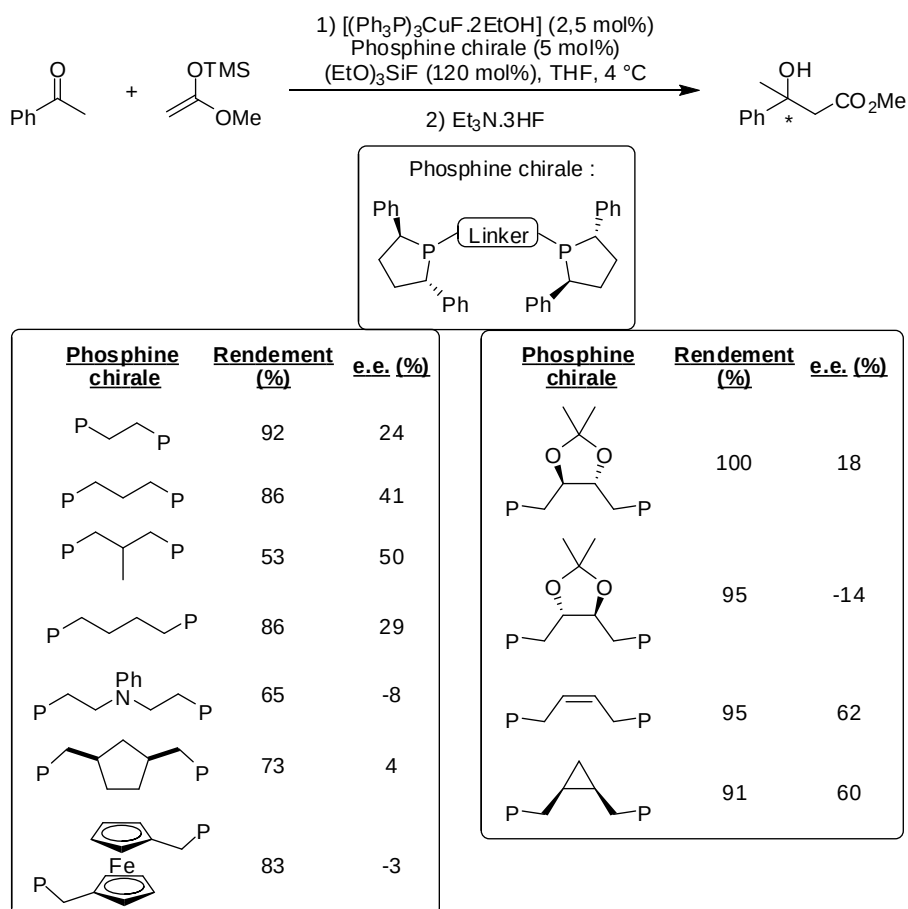


Figure 28

Il apparaît que la longueur de chaîne est capitale puisque les meilleurs résultats sont obtenus avec des chaînes à trois entre les atomes de phosphore. L'utilisation de chaînes branchées est bénéfique à l'énantiosélectivité mais détériore le rendement. Avec des ligands présentant des chaînes plus longues comme ceux avec des motifs amines, cyclopentyles et ferrocènes, les excès

Les réactions de type Mukaiyama-aldols basées sur des complexes de cuivre énantiomériques diminuent. Enfin, en utilisant des chaînes à quatre carbones relativement rigides, des excès énantiomériques jusque 62 % sont obtenus avec la chaîne *cis*-butène.

I.5.2.2. Deuxième génération du système catalytique

Après ces travaux, ils ont développé une méthode plus efficace basée sur les ligands TANIAPHOS.¹⁹ Ces ligands avaient auparavant été utilisés par notre laboratoire pour les réactions domino réduction conjuguée-aldolisation.²⁰

L'optimisation démarre en utilisant l'acétyle cyclohexane et l'éther d'énol dérivé de l'acétate de méthyle. Le précurseur de cuivre est toujours le complexe fluoré et l'introduction d'un excès de triéthoxyfluorosilane est nécessaire pour une bonne activité catalytique. Une optimisation de la structure du ligand a été entreprise au niveau des substituants de l'azote (Figure 29).

En augmentant l'encombrement stérique, une amélioration importante d'énantiosélectivité est observée, au détriment toutefois de l'activité.

L'activité peut être restaurée par addition de phényltrifluoroborate de potassium. Le rôle de cet additif est de donner lieu à des échanges de substituants avec le triéthoxyfluorosilane. Des expériences R.M.N. ont montré la génération d'espèces $(\text{EtO})_2\text{SiF}_2$, très réactives, accompagnée de la formation de $\text{PhB}(\text{OEt})_2$. La génération de $(\text{EtO})_2\text{SiF}_2$ permet une augmentation d'activité par une meilleure génération de l'espèce active comme dans le cycle catalytique de la Figure 25. Un rendement plus élevé (80 %) est obtenu par ajustement des quantités engagées. Après criblage des ligands, il apparaît que c'est celui porteur de chaîne *n*-butyle (L4) qui donne les meilleurs résultats en terme d'activité et de sélectivité.

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

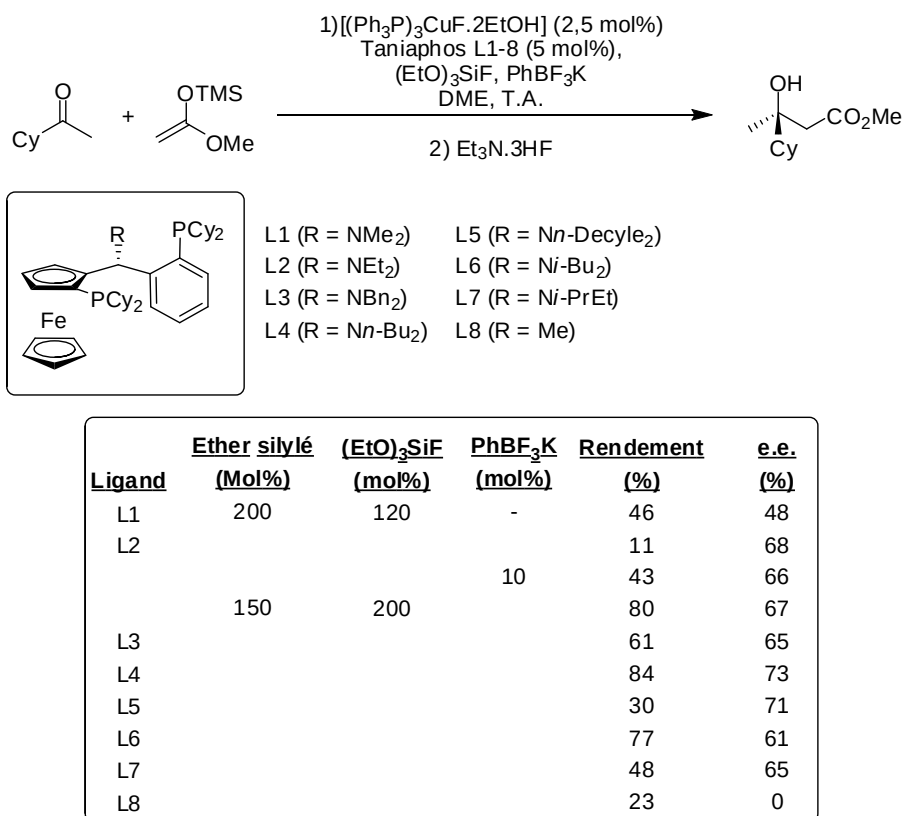


Figure 29

La généralisation sur les substrats a ensuite été évaluée (Figure 30). A partir de cétones aromatiques et hétéroaromatiques, les adduits aldol sont obtenus avec d'excellents rendements et énantiosélectivités.

Les réactions de type Mukaiyama-aldols basées sur des complexes de cuivre

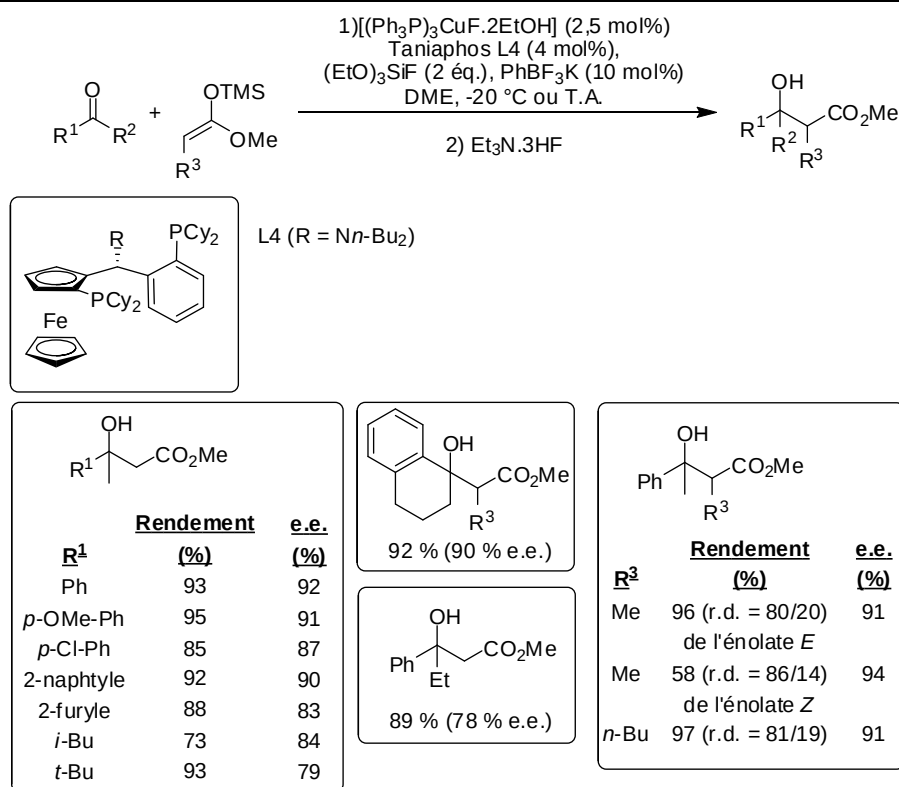


Figure 30

La méthode produit de bonnes énantiodifférenciations avec des cétones aliphatiques, alors que peu de méthodes le permettent. Des éthers silylés autres que celui dérivé de l'acétate peuvent être utilisés et donnent de très bons résultats, sans influence de la stéréochimie de la double liaison.

I.5.2.3. Application aux diènes de Danishefsky

Par après, les mêmes auteurs ont appliqué cette méthodologie aux diènes de Danishefsky.²¹ Cela permet de donner des réactions hétéro-Diels-Alder formelles (Figure 31). Il y a d'abord formation de l'espèce active, un silicate de cuivre qui opère une transméallation avec l'éther d'énol silylé. Après addition de l'énolate de cuivre sur le dérivé carbonyle, l'alcoolate résultant

fait une addition conjuguée sur l'énone, libérant du méthoxyde de cuivre, qui peut régénérer l'espèce active.

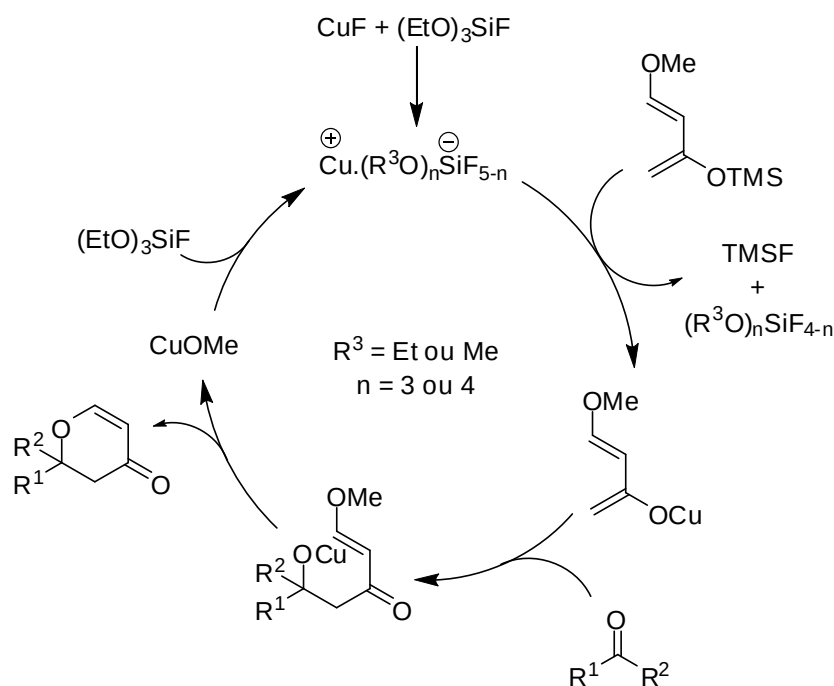


Figure 31

Une version racémique a d'abord été développée, car les conditions mises au point précédemment ne donnent qu'un faible rendement. Les auteurs ont trouvé que les conditions de choix sont d'utiliser du triflate de cuivre (I) en combinaison avec de la BINAP racémique, du triéthoxyfluorosilane, du TBAT (tetrabutylammonium difluorotriphénylsilicate) et en présence d'oxyde de triphénylphosphine. Dans ces conditions, de nombreuses cétones aromatiques et aliphatiques peuvent être engagées dans la réaction (Figure 64). Les rendements sont généralement excellents.

Par ailleurs, il est possible de s'affranchir de triéthoxyfluorosilane en remplaçant le groupe triméthylsilyle du diène par un triéthoxysilyle.

Les réactions de type Mukaiyama-aldols basées sur des complexes de cuivre

Une version énantiosélective est obtenue en utilisant un ligand de la famille WALPHOS (Figure 33). Dans ces nouvelles conditions, de bons rendements accompagnés d'encourageantes énantiosélectivités sont obtenus.

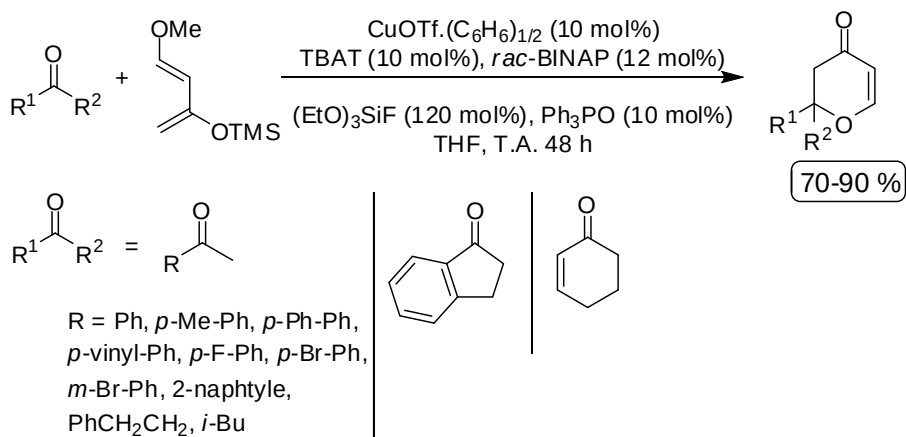


Figure 32

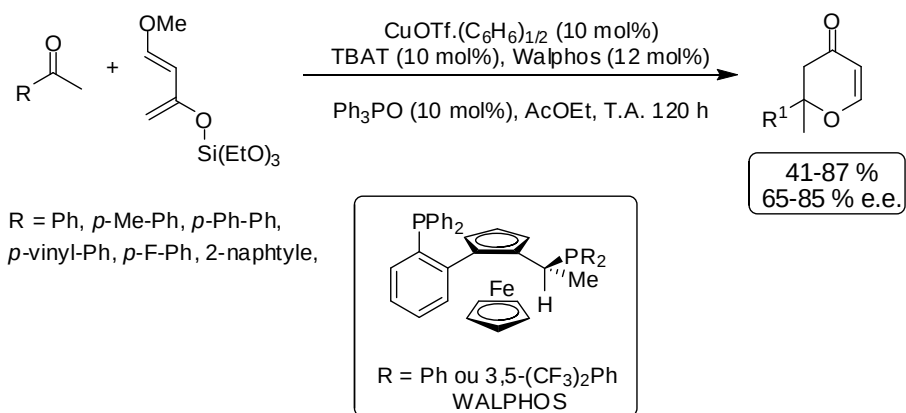


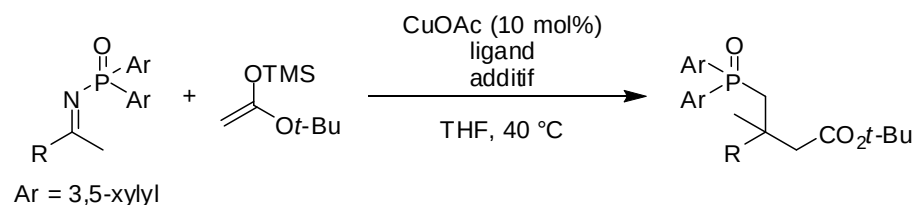
Figure 33

I.5.3. Additions énantiosélectives sur les imines

Après ces développements, les mêmes auteurs se sont intéressés à l'utilisation de cétoimines.²²

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

Dans un premier temps, les imines activées par un groupement bis-xylylphosphinoyle ont été identifiées comme réactifs de choix. La DTBM-SEGPPOS a été sélectionnée comme ligand et le fluorure de cuivre a été remplacé par de l'acétate de cuivre (I). Le système d'additifs, auparavant un fluorosilane et un trifluoroborate, a été substitué par du diéthoxydiacétoxysilane ((EtO)₂Si(OAc)₂). Dans ces nouvelles conditions, un rendement de 74 % ainsi qu'un excès énantiomérique de 96 % sont obtenus (Figure 34).



R	Ligand	Additif	Résultats
2-naphtyle	SEGPPOS	(EtO) ₂ Si(OAc) ₂	74 %, 96 % e.e.
1-cyclohexényle	DUPHOS	(EtO) ₃ SiF	99 %, 81 % e.e.

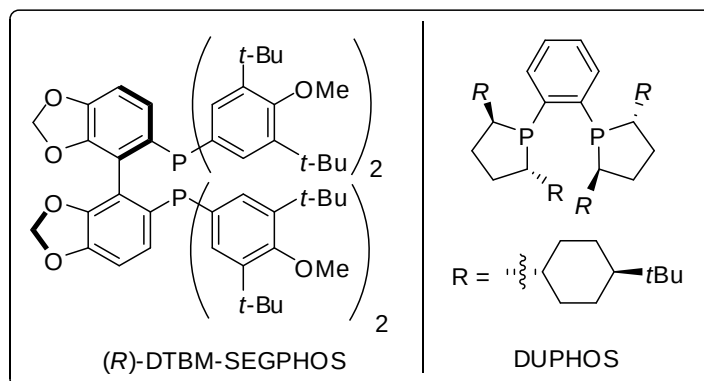


Figure 34

Le comportement des cétoimines aliphatiques s'est révélé plus problématique, et un ajustement des conditions a dû être opéré. Ici, l'additif est à nouveau le fluorosilane et un ligand de la famille DuPHOS doit être utilisé, essentiellement pour restaurer l'activité. En effet, dans les conditions

Les réactions de type Mukaiyama-aldols basées sur des complexes de cuivre préalables, les mauvais résultats sont expliqués par l'isomérisation de l'imine en énamine.

Le criblage de substrats a ensuite été conduit et de nombreuses imines aromatiques, vinyliques et aliphatiques ont pu être engagées dans la réaction (Figure 35). D'excellents rendements et excès énantiomériques sont obtenus avec les dérivés aromatiques. Les composés non-aromatiques donnent eux aussi d'excellents rendements, avec cependant une énantiosélectivité légèrement réduite.

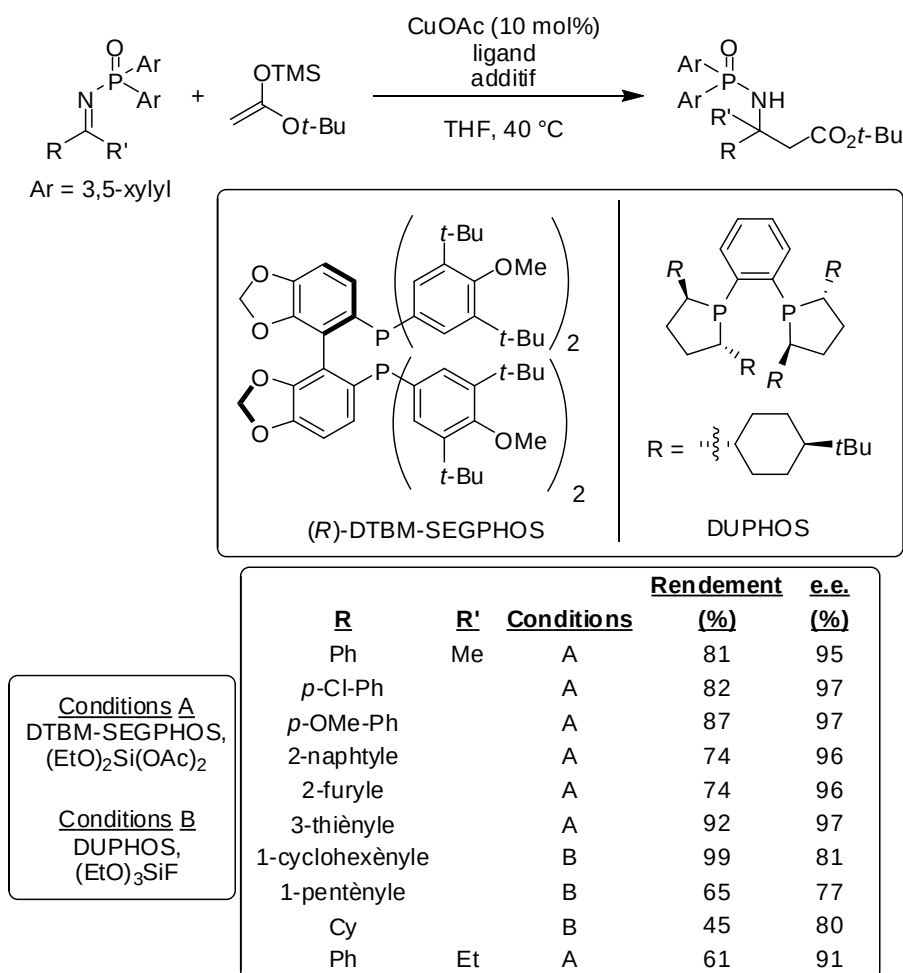


Figure 35

Les amines peuvent être obtenues très facilement par hydrolyse en milieu acide.

I.5.4. Additions de nitriles

I.5.4.1. Réactions de type Mukaiyama-aldol racémiques

Parallèlement aux réactions impliquant des dérivés silylés des esters, ils se sont intéressés aux nitriles.²³ Dans un premier temps, les chercheurs ont utilisé des nitriles portant un groupement silylé en α . En appliquant les conditions obtenues précédemment sur les éthers d'énol silylés, ils ont pu isoler les adduits de cyanométhylation avec de bons rendements (Figure 36). La réaction fonctionne bien avec des cétones et des aldéhydes aliphatiques et aromatiques, ainsi que des énones et des énales.

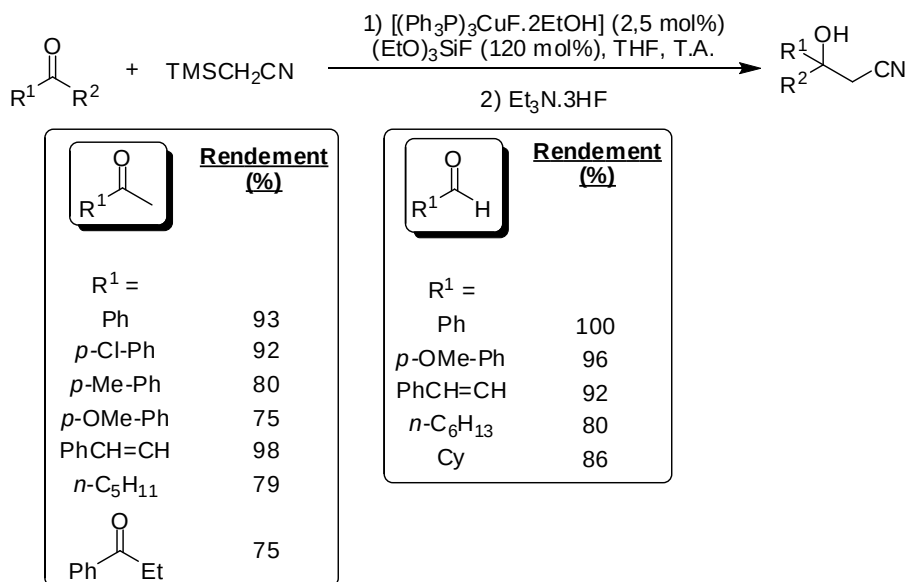


Figure 36

I.5.4.2. Utilisation de pronucléophiles non activés

Afin de rendre le système plus pratique, ils ont pensé à s'affranchir de la préactivation du nucléophile (Figure 37).²³

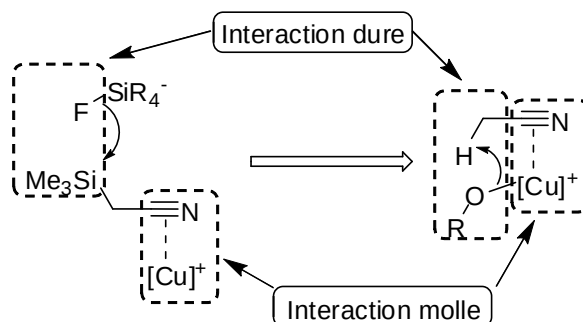
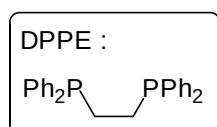
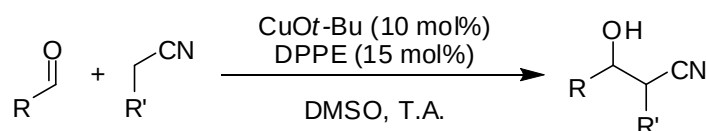


Figure 37

L'hypothèse est de remplacer l'interaction entre le silicium du pronucléophile et le silicate généré *in situ*, par une interaction entre un proton acide et une base, par exemple un alcoolate. Afin de valider leur hypothèse, l'acétonitrile en excès a été soumis à du *tert*-butoxyde de cuivre (I) en présence de benzaldéhyde (Figure 38).



		<u>Rendement</u>
<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>(%)</u>
Ph	H	95
Ph		81
PhCH=CH		78
Cy		71
<i>i</i> -Bu		71
Ph	Me	90
Ph	Et	76

Figure 38

Il faut utiliser un solvant polaire et de meilleurs résultats sont obtenus en présence d'une diphosphine. En étudiant la généralisation sur les substrats, il s'est avéré que des aldéhydes α,β -insaturés ainsi que des composés énolisables pouvaient être utilisés.

I.5.4.3. Versions énantiosélectives

Le développement d'une version énantiosélective a été entrepris par simple utilisation d'une diphosphine non racémique comme ligand. Cependant, les résultats sont modestes avec des excès énantiomériques de 51 % maximum.

Une nouvelle mise au point a dû être réalisée.

Le principal problème est le manque de sélectivité de la base lors de la déprotonation. En effet, les aldéhydes énolisables présentent un pK_a largement inférieur au nitrile, et réagissent donc avant ce dernier. Cela conduit à une auto-condensation de l'aldéhyde. Il faut donc favoriser la réaction de l'alcoolate de cuivre avec le nitrile. Une première mesure consiste à utiliser un excès de nitrile, et à additionner lentement l'aldéhyde. Par ailleurs, la déprotonation de l'aldéhyde passe par une complexation du carbonyle avec le cuivre. Par conséquent, l'addition d'un inhibiteur compétitif comme le HMPA devrait supprimer cette réaction secondaire sans affecter la complexation du nitrile sur le cuivre. Dans ce cas, il s'agit d'une interaction molle qui n'est pas compétitive avec le HMPA qui donne, lui, une interaction dure.

La diphosphine utilisée est la DTBM-SEGPHOS, car c'est le seul ligand chiral qui donne de bons rendements en même temps que d'énantiosélectivités. La généralisation sur les substrats a ensuite été considérée et bien que les rendements soient bons, les énantiosélectivités restent inférieures à 80 % (Figure 39).

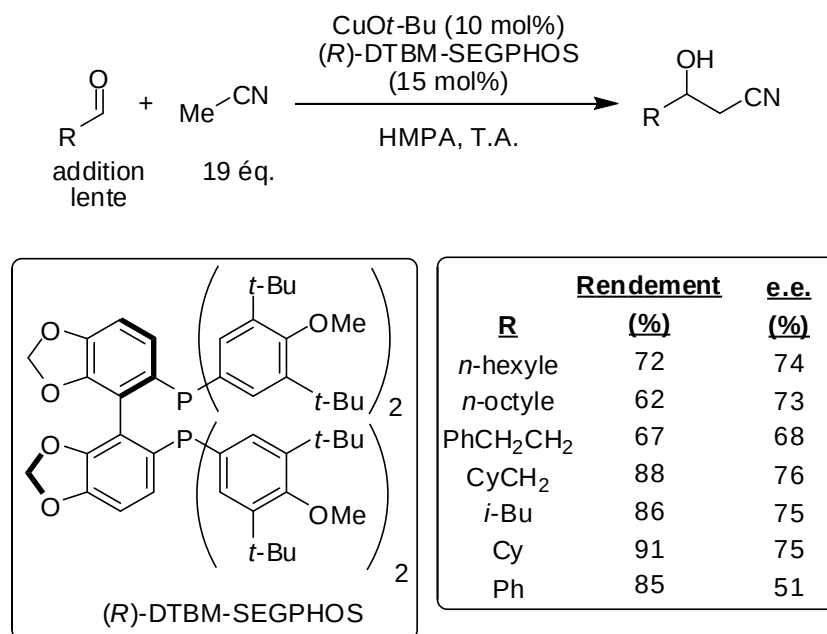


Figure 39

I.5.4.4. Additions énantiosélectives de nitriles allyliques sur des cétones

Les nitriles étant des substrats très prometteurs, l'extension de tels systèmes catalytiques a été entreprise. Ainsi, l'addition de nitriles allyliques sur des cétones a été développée.²⁴ Différentes sélectivités doivent être contrôlées (Figure 40). D'abord, la chimiosélectivité, c'est-à-dire la déprotonation sélective du nitrile par rapport à la cétone. Ensuite, le nucléophile peut réagir en α ou en γ . Puis, le contrôle de la stéréochimie de la double liaison doit être assuré, c'est-à-dire la sélectivité *E/Z*. Enfin, la face d'attaque sur la cétone, l'énantiosélectivité, doit être contrôlée.

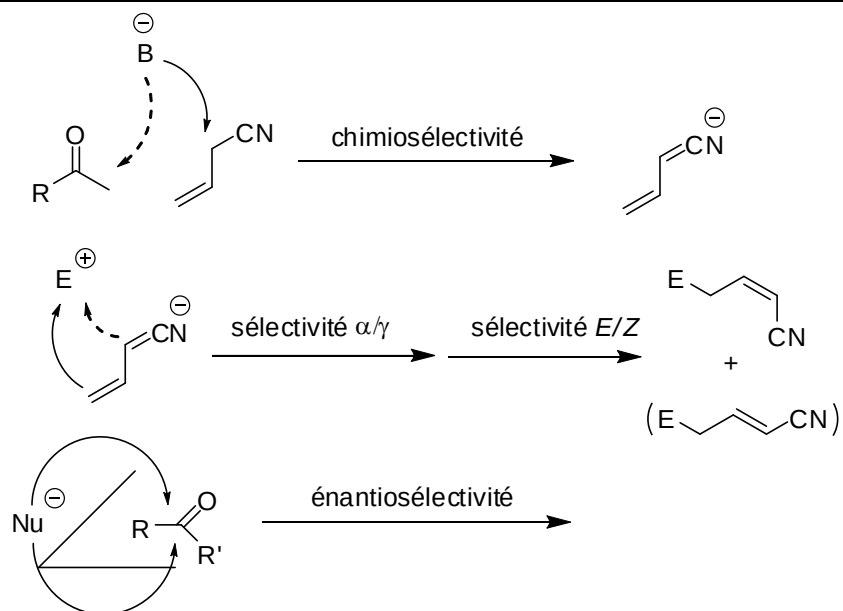


Figure 40

Une optimisation des conditions a été réalisée, et des résultats impressionnants ont été observés (Figure 41).

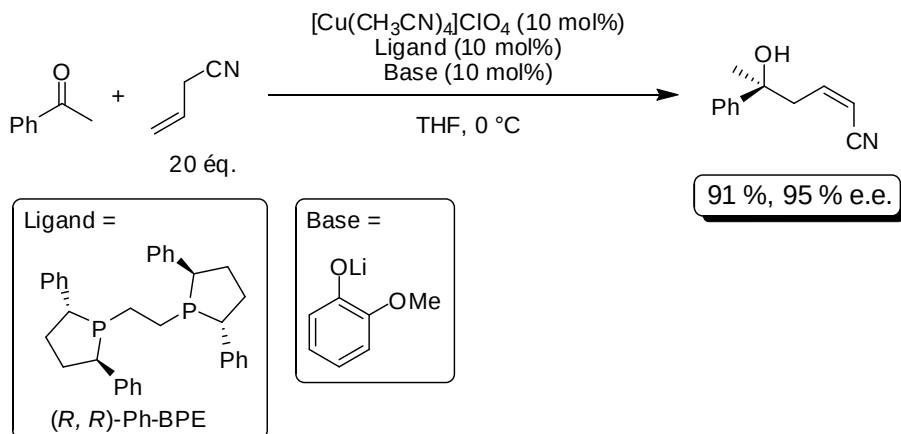


Figure 41

En utilisant un complexe de cuivre cationique en présence d'un phénoxyde de lithium et d'un ligand chiral adéquat, l'adduit désiré est obtenu avec un

Les réactions de type Mukaiyama-aldols basées sur des complexes de cuivre excellent rendement ainsi qu'une sélectivité γ totale. De manière surprenante, c'est l'oléfine de géométrie *Z* qui est obtenue de manière exclusive. Enfin, un excès énantiomérique de 95 % est obtenu sur l'acétophénone. Un criblage de substrats a ensuite été réalisé en vue de déterminer l'étendue de la réaction (Figure 42). Celle-ci fonctionne admirablement bien avec les cétones aromatiques et les excès énantiomériques sont supérieurs à 90 %, excepté avec l'acétylfurane.

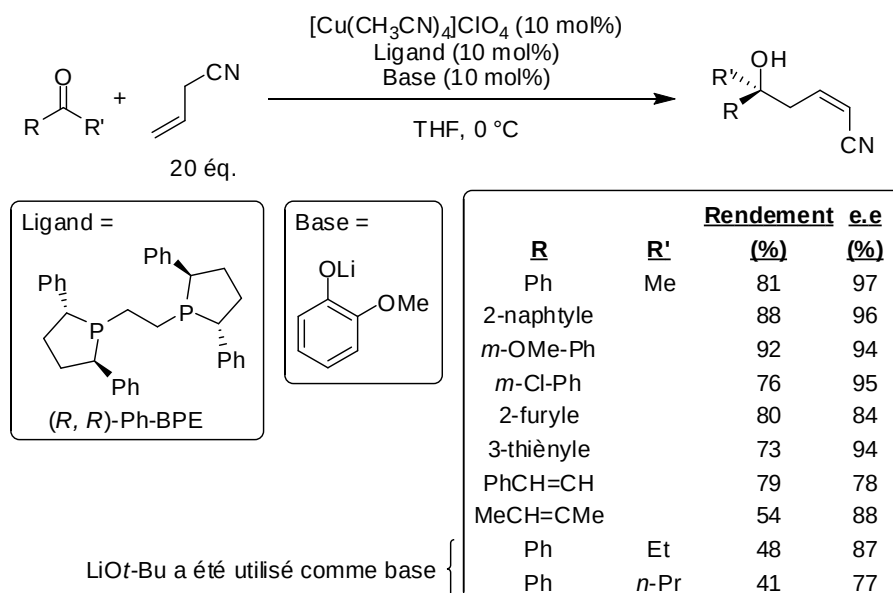


Figure 42

La réaction fonctionne moins bien avec les cétones, que ce soit au niveau de l'activité ou de l'énantiosélectivité. Des cétones plus encombrées peuvent être utilisées, mais dans ce cas, une base plus forte doit être utilisée, et les résultats sont moins bons.

La sélectivité *E/Z* est expliquée par un état de transition à six chaînons où l'allyle-cuivre est coordonné par la cétone (Figure 43).

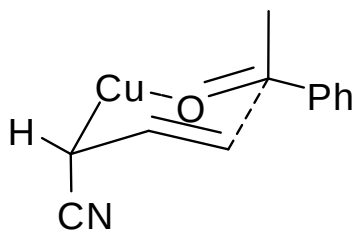


Figure 43

De plus, lorsque du pyruvate est utilisé comme électrophile, une baisse de sélectivité est observée, ce qui serait dû à une coordination bidentate avec le cuivre qui perturbe l'état de transition. Lorsqu'un nitrile allylique substitué en α est engagé dans la réaction, le produit est isolé avec une stéréochimie de double liaison majoritairement *E* et sous forme racémique

I.5.4.5. Additions énantiosélectives de nitriles allyliques sur des cétoimines

Le système catalytique a été appliqué à l'addition de cyanures allyliques sur des cétoimines activées par des diarylphosphinoyle. Il est apparu que les conditions optimales sont presque les mêmes que pour les cétones, mise à part la base lithiée qui est maintenant substituée en *para* (Figure 44). Cependant, les sélectivités sont très différentes de celle observée avec les cétones, révélant un autre chemin mécanistique. En effet, ici la sélectivité est en faveur de l'attaque en α du groupement électrocapteur, et le produit obtenu isomérisse pour reconjuguier l'oléfine avec le nitrile. Il est intéressant de noter que la stéréochimie de la double liaison est contrôlée.

Les réactions de type Mukaiyama-aldols basées sur des complexes de cuivre

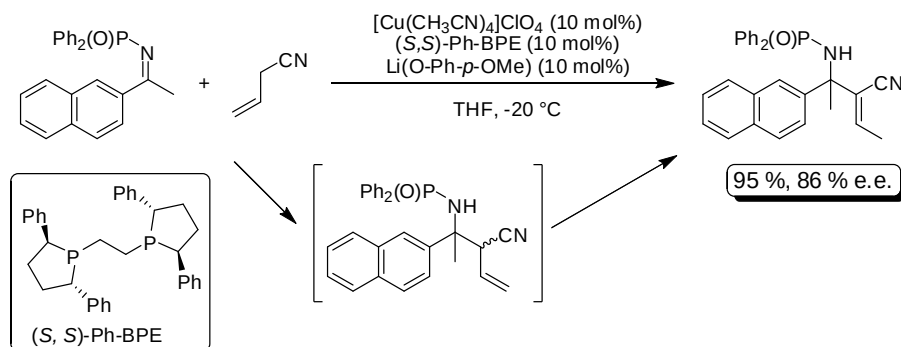


Figure 44

Un criblage de substrats a ensuite été réalisé (Figure 45). Des cétoimines porteuses de groupements aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques peuvent être engagées dans les conditions réactionnelles. Les rendements sont très bons, avec des rapports *E/Z* généralement supérieurs à 1/9 en faveur de l'isomère *Z*. Les excès énantiomériques sont eux aussi excellents, de l'ordre des 90 %, exceptés pour le *m*-Cl-Ph et le dérivé de la propiophénone. Dans ce dernier cas et avec l'utilisation d'un nitrile substitué en γ , une baisse de rendement est observée.

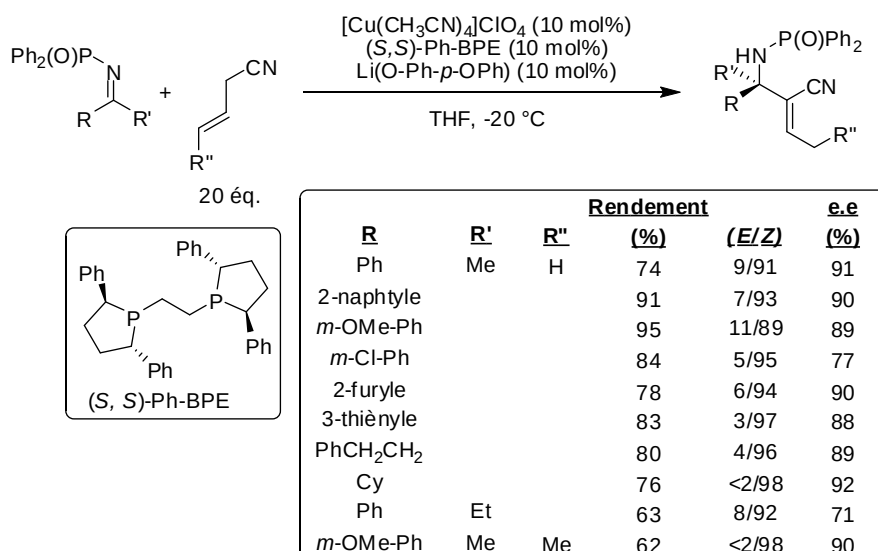


Figure 45

II. Les réactions tandems basées sur la réduction conjuguée catalysées par le cuivre (I)

II.1. Introduction sur les hydrures de cuivre (I)

Les hydrures de cuivre sont connus depuis très longtemps, puisqu'ils ont été découverts peu avant le milieu du 19^{ème} siècle.²⁵ En effet, Wurtz décrit en 1844 une poudre rouge-brune qu'il caractérise comme étant un hydrure de cuivre. Cependant, l'intérêt de ces complexes restera longtemps inexploité, bien qu'une détermination de structure par diffraction des rayons X ait été réalisée. Les découvertes de Kharasch sur l'addition conjuguée de Grignards catalysée par le cuivre et les travaux de Gilman sur les organocuprates n'ont pas plus éveillé la curiosité des chimistes quant à l'utilité synthétique des hydrures de cuivre. Cela s'explique en partie par le fait que ces espèces résultent souvent d'une β -élimination d'hydrure non désirée et qu'ils apparaissent instables. La synthèse et la caractérisation de formes stables comme l'hexamère $[\text{Ph}_3\text{PCuH}]_6$ par Osborn n'ont pas trouvé d'utilité immédiate, même en stœchiométrie.

Les premiers travaux de réduction conjuguée catalysée par le cuivre se basent sur la chimie de complexes anioniques. De nombreuses méthodes décrivent l'utilisation de d'hydridocuprate, obtenu par réaction de complexes de cuivre (I) avec des réducteurs comme les borohydrures ou les hydrures d'aluminium. Ces complexes souffraient cependant du manque d'information structurale et surtout, du manque de tolérance vis-à-vis de groupements fonctionnels.

Toutefois, en 1988, Stryker et son équipe décrivent la tendance qu'a le complexe d'Osborn à effectuer des additions conjuguées.^{26, 27} Les conditions douces, la chimiosélectivité, la tolérance de groupements fonctionnels et

Les réactions tandems basées sur la réduction conjuguée catalysées par des complexes de cuivre (I)

l'efficacité générale rendent le système très séduisant. C'est pourquoi ce composé, rebaptisé réactif de Stryker, a été élu réactif de l'année 1991 par la firme Aldrich. De plus, ce produit est préparé à partir de réactifs bon marché et facilement disponibles (NaOtBu, CuCl, Ph₃P et H₂) et aboutit à des sous-produits peu polluants (NaCl et *t*-BuOH).

De nombreux systèmes basés sur différents systèmes catalytiques ont ensuite été développés. L'utilisation d'une pression d'hydrogène moléculaire représentait une grande limitation du système initial, et des versions à base d'hydrures d'étain^{28, 29} et de silane^{30, 31} ont vu le jour.

Les réactions sont jusqu'ici stœchiométriques en cuivre ou catalytiques, mais demandent dans ce cas une forte pression d'hydrogène. La substitution de l'hydrogène par des stananes et des silanes a permis de passer à des quantités substoéchiométriques de cuivre.³²

Alors que les réactions conduites sur les doubles liaisons activées aboutissent à la formation d'énolates métalliques, les alcynes donnent les produits d'hydrométallation. Ces composés sont d'un grand intérêt synthétique, et des méthodes d'hydrostannation³³⁻³⁵ et d'hydroboration³⁶ ont été rapportées.

Un système basé sur une disphosphine particulière (la bis(diphénylphosphino)benzène) s'est montré extraordinairement réactif permettant la réduction conjuguée d'énones très encombrées.³⁷

Par ailleurs, la maturité de la recherche sur les hydrures de cuivre a permis diverses applications en synthèse de produits naturels.

D'autre part, la diminution des taux catalytiques a aussi favorisé le développement de versions énantiosélectives. Ces méthodes présentent l'intérêt de réduire de manière énantiosélective des énoates, des énonnes cycliques et acycliques, des lactones, des lactames, des sulfones, des nitriles

α,β -insaturés ou encore des nitroalcènes. Ces méthodologies ont été suivies d'extension à des résolutions cinétiques et cinétiques-dynamiques ainsi qu'à la présence des groupements particuliers en β de la liaison double comme des atomes d'azote ou de silicium. De nombreuses applications en synthèse ont vu le jour ainsi que des méthodes offrant un « CuH » prêt-à-l'emploi stocké en solution ainsi que diverses méthodes d'hétérogénéisation.³⁸

Un aspect très important en chimie des hydrures de cuivre est la grande sensibilité du système catalytique aux effets de ligands. Cela est apparu dans des travaux publiés par Stryker et son laboratoire en 2000.³⁸

L'hexamère $[\text{Ph}_3\text{PCuH}]_6$ est particulièrement sélectif vis-à-vis de la réduction d'accepteurs de Michael et la surréduction est rarement observée. Cependant, en additionnant une dialkylarylphosphine, un renversement complet de sélectivité est observé. L'addition conjuguée est totalement supprimée, l'hydruire s'additionne exclusivement sur le carbonyle et l'alcool allylique est obtenu.

A nouveau, l'hydrogène moléculaire a été remplacé par un silane, et l'effet d'accélération par des diphosphines examiné.

Cela a donné lieu au développement de versions énantiosélectives, entre autres par notre laboratoire³⁹ et par celui de Liphshutz.⁴⁰ Des hydrosilylations énantiosélectives de cétones aromatiques et hétéroaromatiques ont pu être réalisées avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques. Des applications en synthèse ont aussi vu le jour et ces systèmes ont même pu être étendus aux imines activées.

Les réactions tandems basées sur la réduction conjuguée catalysées par des complexes de cuivre (I)

II.2. Les réactions séquentielles basées sur la réduction conjuguée catalysée par des complexes de cuivre

Après les excellents résultats obtenus en réduction conjuguée d'oléfines activées, il est apparu rapidement que l'énolate de cuivre généré pourrait être valorisé dans une deuxième étape d'addition sur un électrophile autre que le proton. Cela avait auparavant été appliqué avec succès dans le cadre d'additions conjuguées d'organocuprates.⁴¹ Cependant, la tâche paraissait risquée car les énolates de cuivre étaient réputés peu réactifs et les exemples connus se basaient sur une transmétallation vers un métal rendant l'énolate plus réactif (Li, Mg, Zn).

II.2.1. La réaction séquentielle d'allylation

L'un des premiers exemples a été effectué par Mori et son équipe. Ils ont tenté de capturer l'énolate généré par réduction d'une oléfine électrodéficiente.³¹ Ces expériences ont été conduites au départ d'une étude mécanistique en vue d'observer l'adduit d'un hydruure de cuivre sur une énone, une α -métallo cétone ou un énolate. Aucune expérience n'a permis d'observer ces espèces et l'ajout d'un excès de bromure d'allyle engendré le produit de C-allylation avec un rendement modeste (Figure 46). Il est intéressant de noter ici que la substitution se fait avec un contrôle de la régiochimie.

Comme la réactivité des intermédiaires réactionnels laisse à désirer, il est apparu intéressant de passer par des composés plus réactifs, par exemple les éthers d'énols silylés

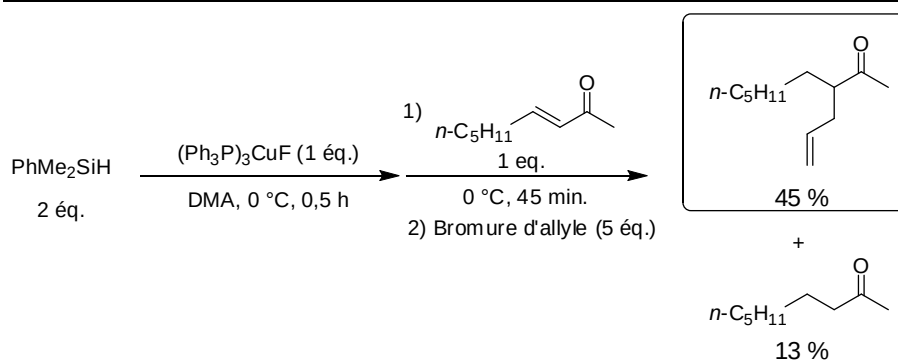
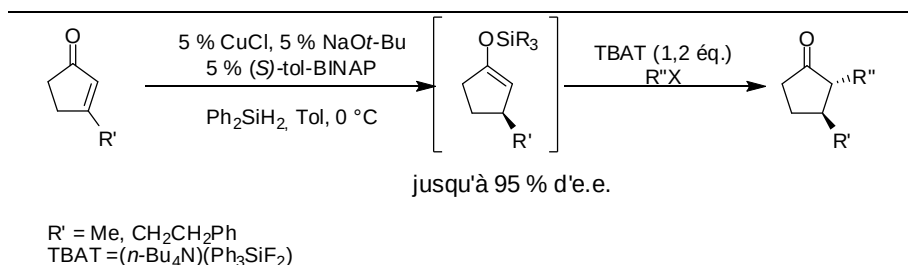


Figure 46

II.2.2. La réaction séquentielle d'alkylation

Cette méthode ayant conduit à des réactions séquentielles réduction-mukaiyama aldol,⁴² le groupe de Buchwald a combiné une réduction énantiosélective avec une alkylation diastéréosélective.⁴³ Ce groupe avait précédemment décrit une méthode d'hydrosilylation énantiosélective de cycloalcénone permettant d'obtenir des éthers d'énols silylés énantiomériquement enrichis.⁴⁴ Ces derniers peuvent être alkylés en présence d'un agent d'activation *ad hoc*. Ce système aboutit à la formation de cyclopentanones 2,3-disubstituées avec un contrôle de la régio- et des stéréochimies relatives et absolues (Figure 47). Ces produits sont obtenus avec des excès énantiomériques de 95 % pour la première étape et des rapports diastéréoisomériques allant de 92/8 à 97/3, après équilibration en milieu basique. Cependant, les rendements isolés sont restés relativement faibles (42 à 67 %). L'agent d'alkylation peut être un bromure allylique ou benzylique, un bromoacétate ou un iodure d'alkyle primaire.

Les réactions tandems basées sur la réduction conjuguée catalysées par des complexes de cuivre (I)



R'	$R''X$	Rendement (%)	r.d.	r.d. équilibré	Régioisomère
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	BnBr	67	94/6	97/3	-
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	AllylBr	64	76/24	95/5	-
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	MeI	65	73/27	94/6	-
Me	BnBr	62	92/8	93/7	-
Me	$\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	52	94/6	92/8	-
Me		52	80/20	93/7	4 %
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	$n\text{BuI}$	42	85/15	93/7	11 %

Figure 47

II.2.3. La réaction séquentielle d'arylation

Le même groupe a ensuite étendu la méthodologie aux réactions d'arylations.⁴⁵ Dans ce cas, l'utilisation d'un catalyseur au palladium est nécessaire et l'agent activant est du fluorure de césium (Figure 48).

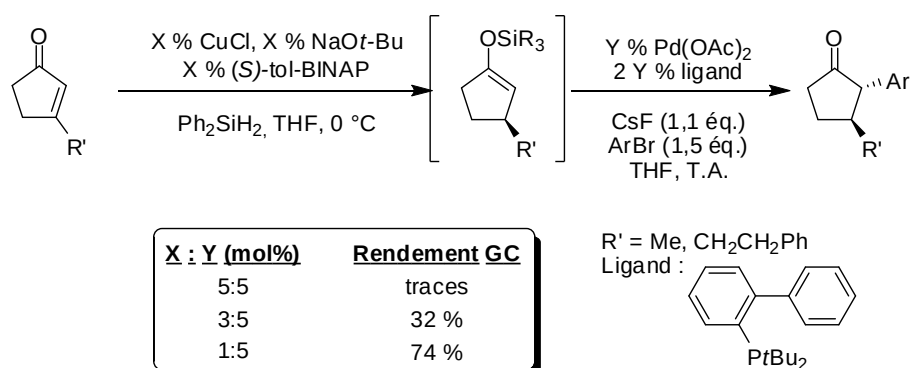
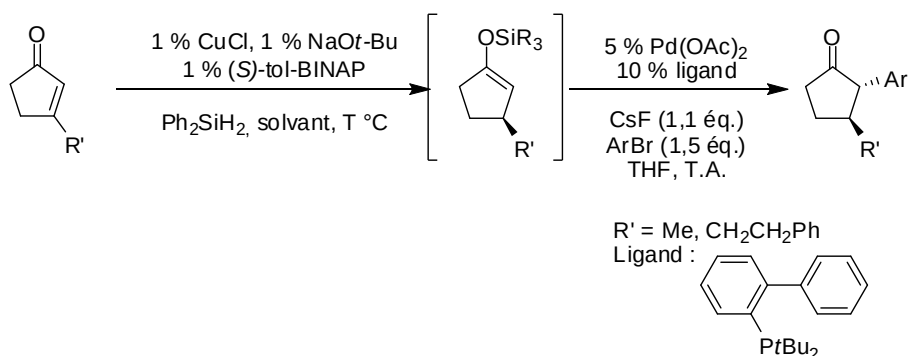


Figure 48

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

La première étape de génération de l'éther d'énol silylé est toujours la même, mais le taux catalytique doit être diminué sous celui du palladium pour que la réaction fonctionne bien. Cela est dû à la complexation du palladium par la BINAP, ce qui génère une espèce inactive. De plus, le choix des solvants est d'une importance cruciale pour que les deux étapes fonctionnent correctement (Figure 49). En effet, la deuxième étape doit se passer dans le THF, un solvant qui donne de mauvaises énantiosélectivités. Le toluène, quant à lui, donne d'excellents résultats pour la première étape, mais inhibe totalement le couplage. La solution a été de conduire la réduction énantiosélective dans un mélange THF/*n*-pentane (1/1), puis le pentane est évaporé et l'arylation se déroule dans le THF.



R'	THF, 0°C		toluène, - 78 °C		THF/<i>n</i>-pentane, -78 °C	
	<u>e.e.</u>	<u>Rdmt</u>	<u>e.e.</u>	<u>Rdmt</u>	<u>e.e.</u>	<u>Rdmt</u>
Me	72 %	74 %	96 %		97 %	72 %
CH ₂ CH ₂ Ph	76 %	80 %	95 %		95 %	75 %

Figure 49

Des rendements modérés de 42 à 75 % ainsi que des excès diastéréoisomériques supérieurs à 90 % sont obtenus (Figure 50).

Les réactions tandems basées sur la réduction conjuguée catalysées par des complexes de cuivre (I)

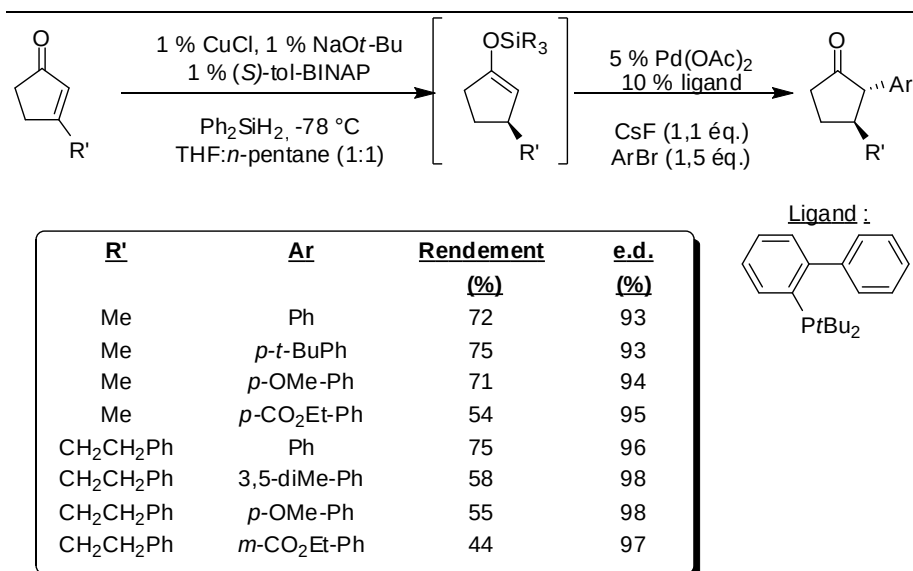


Figure 50

Les halogénures aromatiques utilisés sont des bromures qui peuvent être substitués en *para* et *méta* par des groupements alkyles divers, des méthoxys ou des carboxyéthyles.

Cette méthode donne un accès facile à des cyclopentanones 2,3-disubstituées dont la régio-, la diastéréo- et l'énantiosélectivité sont contrôlées.

II.2.4. La réaction séquentielle d'aldolisation

II.2.4.1. Première génération de système catalytique

La réaction d'aldolisation est l'une des plus anciennes réactions utilisée en synthèse organique pour la formation de liens carbone-carbone. C'est pourquoi le groupe de Lipshutz s'est intéressé à l'utilisation des éthers d'énol silylés résultant de l'hydrosilylation d'énones pour des réactions de type Mukaiyama aldol.⁴²

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

Dans un premier temps, les accepteurs de Michael sont réduits en présence d'une quantité catalytique de réactif de Stryker et d'une quantité stœchiométrique d'un hydrosilane. L'éther d'énol résultant est ensuite mis en présence d'un acide de Lewis, du chlorure de titane (IV) ou du trifluorure de bore, ainsi que d'un aldéhyde. La diastéréosélectivité du processus n'est néanmoins pas contrôlée (Figure 51).

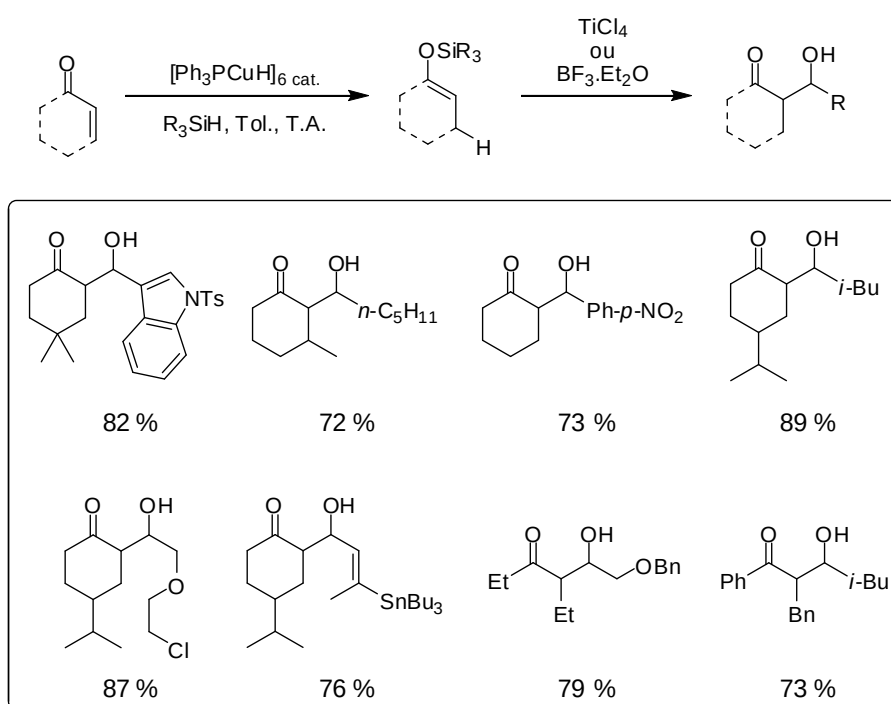


Figure 51

La réaction de réduction procède très facilement, même avec des substrats très encombrés. Des énonés cycliques et linéaires peuvent être utilisées sans perte d'activité. Les aldéhydes peuvent être fonctionnalisés avec des groupements aromatiques, hétéroaromatiques, aliphatiques, des éthers, des chlorures primaires ainsi qu'un vinylstanane. Les rendements sont généralement très bons et sont compris entre 72 et 89 %.

Les réactions tandems basées sur la réduction conjuguée catalysées par des complexes de cuivre (I)

II.2.4.2. Version diastéréosélective

Le même groupe a publié peu après une version diastéréosélective de leur protocole.⁴⁶ Leur hypothèse repose le contrôle de la stéréochimie relative par la géométrie de l'énolate. Selon eux, cette géométrie est mieux contrôlée avec des énolates de bore qu'avec les éthers d'énol silylés. Pour cela, il suffit de remplacer le silane par un borane. Il est à noter qu'avec cette substitution, l'addition d'un acide de Lewis n'est plus nécessaire. La diastéréosélectivité est très dépendante du type d'énone engagé. En effet, les substrats acycliques aboutissent à la formation de l'isomère *syn* alors que les cycliques donnent les adduits *anti* (Figure 52). Cela s'explique par le fait que les énones cycliques ne savent donner que l'énolate de géométrie (*E*) alors que les dérivés linéaires donnent l'isomère (*Z*).

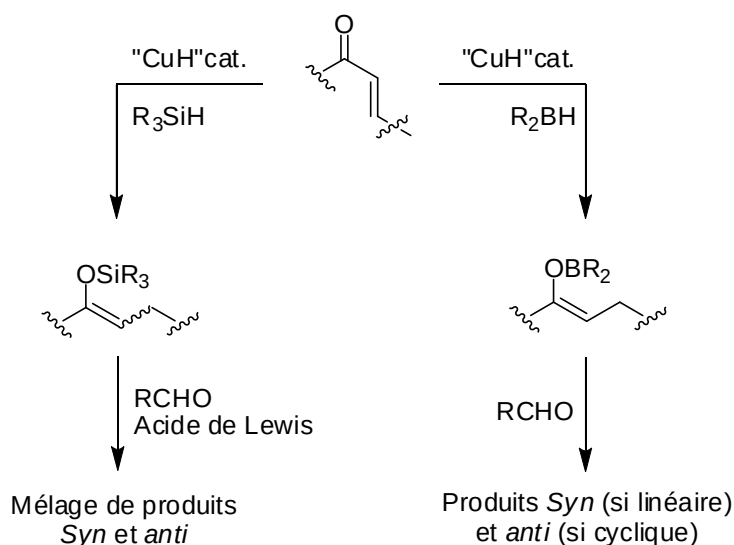


Figure 52

Cette méthodologie fonctionne à nouveau avec une grande variété de substrats (Figure 53). Les rendements isolés sont excellents et varient entre 80 et 95 %

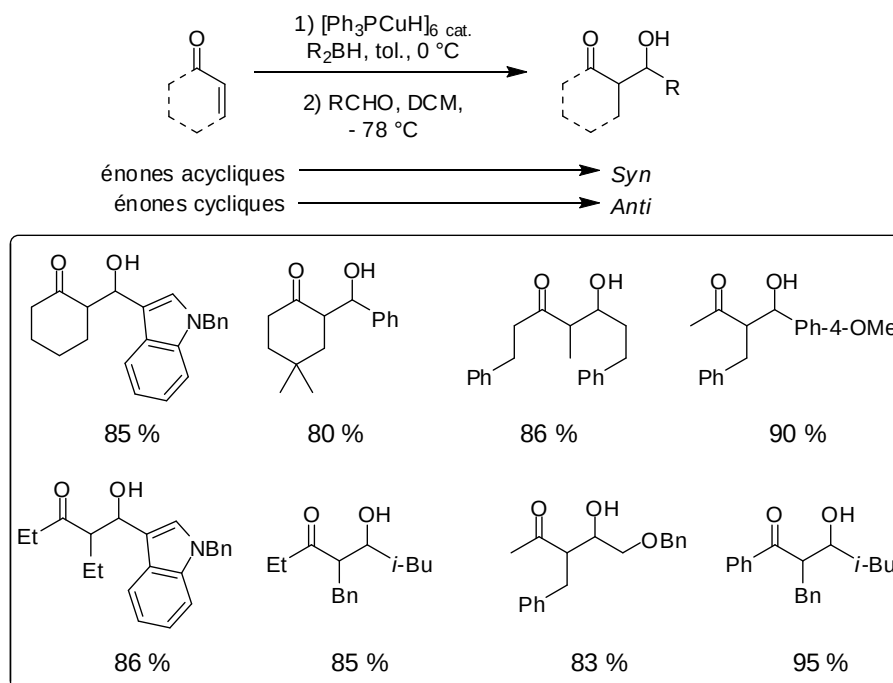


Figure 53

Les auteurs se sont ensuite attaqués au contrôle de la stéréochimie absolue. En engageant de la dihydrocarvone, ils sont parvenus à contrôler la formation de 2 nouveaux centres stéréogéniques dont un carbone quaternaire (Figure 54).

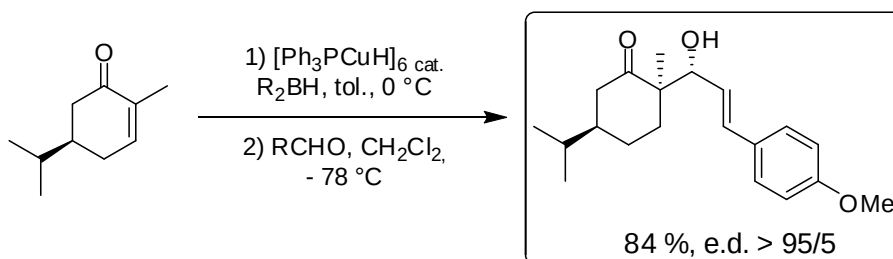


Figure 54

Ensuite, la réaction a été réalisée avec un borane portant des chaînes chirales non racémiques (Figure 55). La réaction réduction- neutralisation par un

Les réactions tandems basées sur la réduction conjuguée catalysées par des complexes de cuivre (I)

proton donne de très bons rendements, ce qui implique la formation d'un énolate de bore chiral intermédiaire.

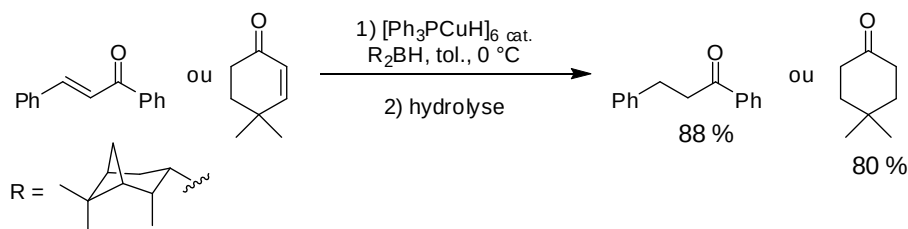


Figure 55

Enfin, la réaction a été réalisée en présence d'une diphosphine chirale sur une énone β,β -disubstituée. Le produit de réduction a été isolé avec un rendement de 93 %, mais surtout avec un excès énantiomérique de 92 % (Figure 56). Cela suggère qu'avec des conditions adéquates, il serait possible de contrôler la formation de trois centres chiraux contigus.

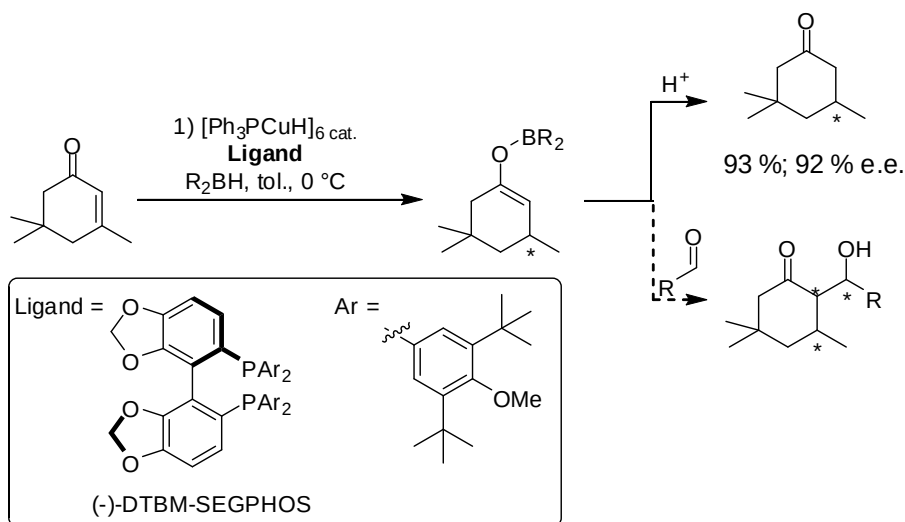


Figure 56

II.3. Les réactions tandems basées sur la réduction conjuguée

II.3.1. L'alkylation

Le premier essai de véritable réaction tandem a été entrepris par Stryker en 1990.⁴⁷ Il a essayé de pratiquer la réduction d'une cyclohexénone suivie d'une alkylation en intramoléculaire (Figure 57).

Les résultats obtenus sont restés très décevants, les rendements en décalone se sont montrés bas et une part importante de produit de protonation a été obtenue.

De plus, seul le dérivé iodé a réagi en présence du réactif de Stryker.

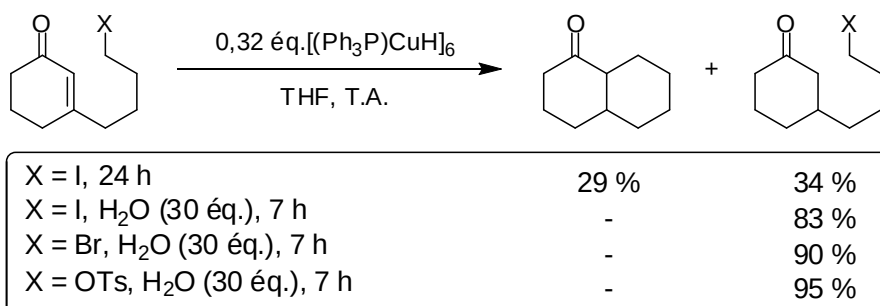


Figure 57

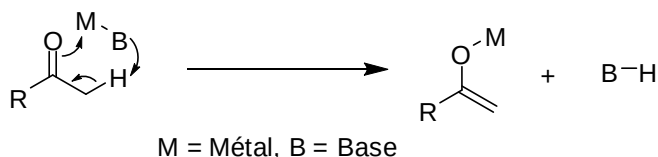
Le remplacement du THF par du benzène ou du DME ou l'utilisation d'un additif comme le DMPU n'ont pas permis d'obtenir une meilleure réactivité. En présence d'eau, cependant, les produits d'hydrogénation sont obtenus avec de très bons rendements, et en additionnant du chlorotriméthylsilane, l'éther d'énol silylé est obtenu quantitativement. Cela montre que les énolates de cuivres sont très réfractaires à effectuer des alkylations. Toutefois, l'obtention d'éthers d'énols silylés ouvre la voie aux réactions réduction-alkylations séquentielles.

III. Les réactions aldols réductrices

III.1. Introduction

Les réactions aldols consistent le plus souvent à faire réagir un précurseur nucléophile énol ou énolate avec un électrophile, généralement un aldéhyde. Dans la plupart des cas, l'énolate nucléophile est généré à partir du composé énoisable en présence d'une base. Une autre méthode consiste à utiliser les conditions de Mukaiyama discutées précédemment. Cependant, de nombreux composés ne peuvent pas être traités en conditions basiques. Une méthode alternative revient à procéder à la réduction conjuguée d'un accepteur de Michael.

Méthode "classique" *via* déprotonation



Méthode "modifiée" *via* réduction

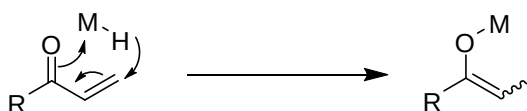


Figure 58

Un des avantages résulte dans une économie d'atome, puisque la chaîne anionique basique n'est pas perdue.

De plus, le contrôle de la chimiosélectivité est plus facile. Lorsqu'un électrophile énoisable est utilisé, la méthode « classique » nécessite généralement de se dérouler en deux étapes. D'abord, l'énolate nucléophile est généré quantitativement à partir du composé énoisable. Puis, dans un

deuxième temps, l'électrophile est additionné. Si ce dernier est présent durant la première étape, il peut réagir avec la base avant le produit désiré, car l'aldéhyde est plus acide que le composé énoisable.

Dans la méthode modifiée, la chimiosélectivité est plus facile à assurer sur base de la théorie HSAB (Hard & Soft Acids & Bases).⁴⁸ En effet, il est plus aisé de différencier une double liaison électrodéficiente, qualifiée de molle, d'un carbonyle, dur.

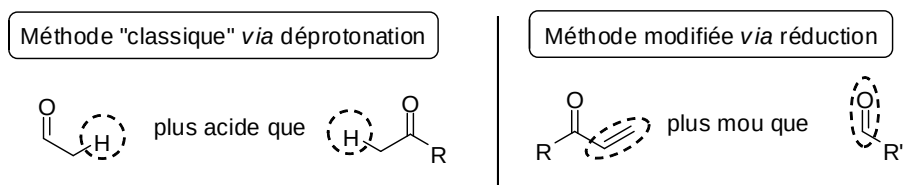


Figure 59

Dans ces conditions, il est possible de réaliser de véritables réactions tandems aldols réductrices.⁴⁹ Ce terme désigne la séquence réduction conjuguée suivie d'une réaction aldol.

Le mécanisme général est décrit à la Figure 60. D'abord, un complexe d'un métal de transition réagit avec une source d'hydrure pour former l'espèce active. La source d'hydrure peut être soit de l'hydrogène moléculaire, soit un borane, silane ou stannane. L'hydrure métallique procède ensuite à la réduction conjuguée de l'accepteur de Michael. L'énolate résultant réagit alors avec l'aldéhyde et donne un alcoolate métallique. Ce dernier réagit avec la source d'hydrure pour libérer le produit désiré et régénérer l'hydrure métallique.

Cependant, des réactions parasites peuvent empêcher ce mécanisme de se dérouler. Le plus important est la réduction compétitive de l'aldéhyde. En effet, si la chimiosélectivité n'est pas complète, l'hydrure métallique réagit directement avec l'électrophile. Un alcoolate est alors formé, qui peut réagir avec la source d'hydrure pour régénérer l'espèce active.

Une autre réaction parasite importante est celle qui concerne l'énolate métallique et la source d'hydrure. Dans ce cas, l'hydrure métallique est régénéré et l'énolate libéré sous forme d'énol dans le cas du dihydrogène, ou d'un autre énolate métallique avec les boranes, les silanes et les stannanes.

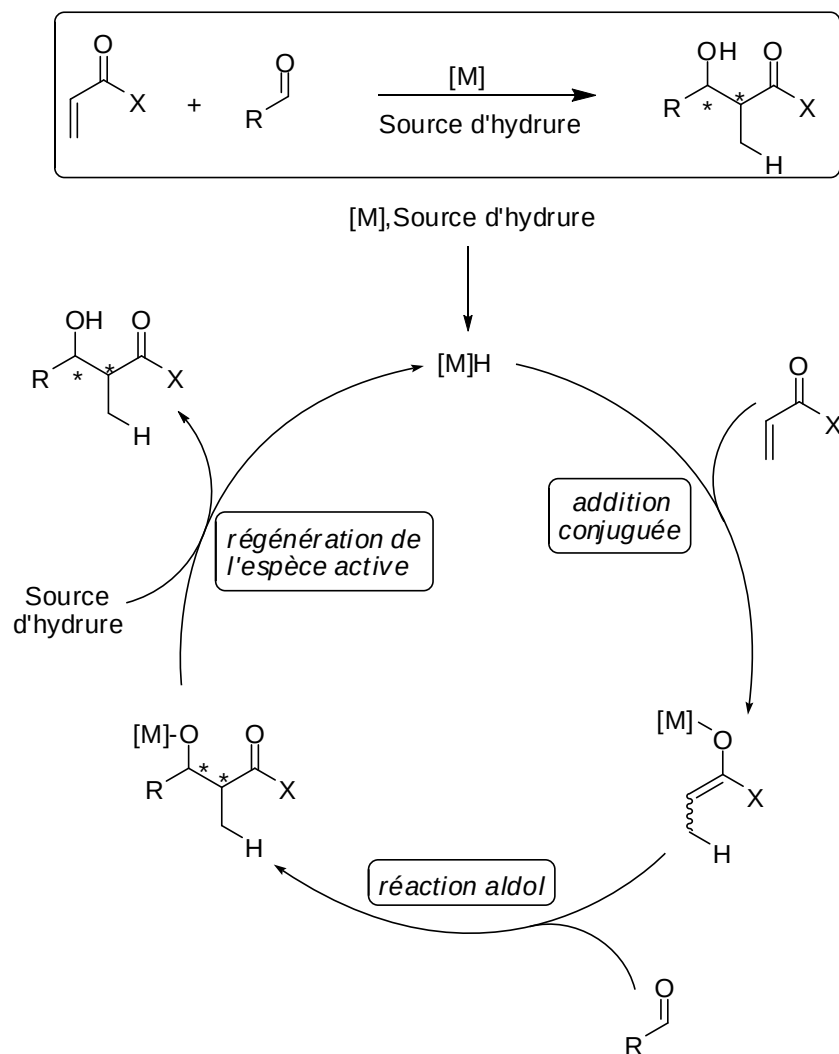


Figure 60

Dans ce dernier cas, il est encore possible d'obtenir le produit désiré *via* d'autres mécanismes impliquant l'addition de ces espèces sur l'électrophile.

Réactions parasites

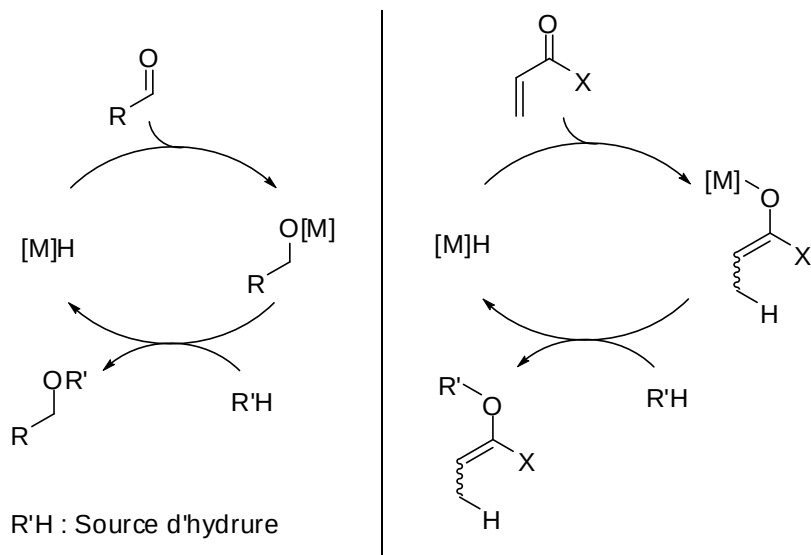


Figure 61

III.2. Les réactions aldols réductrices énantiosélectives basées sur des complexes de rhodium

Depuis le premier exemple en 1987, de nombreuses variantes ont vu le jour. Plusieurs métaux de transition catalysent ce genre de réactions. Parmi eux, citons le cobalt, l'indium, le palladium mais surtout le rhodium, l'iridium et le cuivre. Ces trois derniers métaux sont ceux qui ont abouti à des versions énantiosélectives. Le cuivre sera discuté de manière plus approfondie plus tard.

Le rhodium et l'iridium sont les métaux qui ont donné les meilleurs résultats. La première réaction aldol réductrice asymétrique a été réalisée en se basant sur un complexe de rhodium (Figure 62). En utilisant la BINAP comme ligand, les adduits *syn* sont isolés comme diastéréoisomères majoritaires

avec des excès énantiomériques excellents sur les deux isomères. Toutefois, le rendement avec l'ester méthylique est faible, et doit être remplacé par un phényle. En utilisant d'autres aldéhydes, de meilleures diastéréosélectivités sont obtenues.

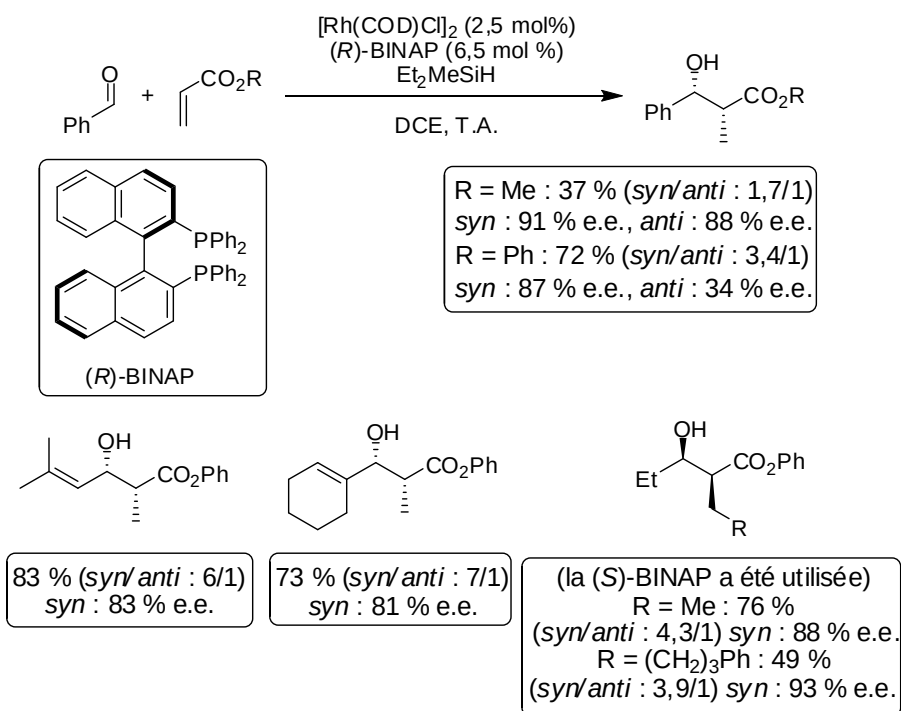


Figure 62

Nishiyama et son équipe ont, eux, obtenu d'excellents résultats avec des systèmes au rhodium avec le PheBOX comme ligand (Figure 63). Il est intéressant de souligner que la diastéréosélectivité de la réaction est ici inversée en faveur de l'isomère *anti*. De manière surprenante, le choix du silane a une importance pour le niveau d'énantiodifférenciation. Avec le système adéquat, une grande diversité substrats peut être couplée avec d'excellents résultats.

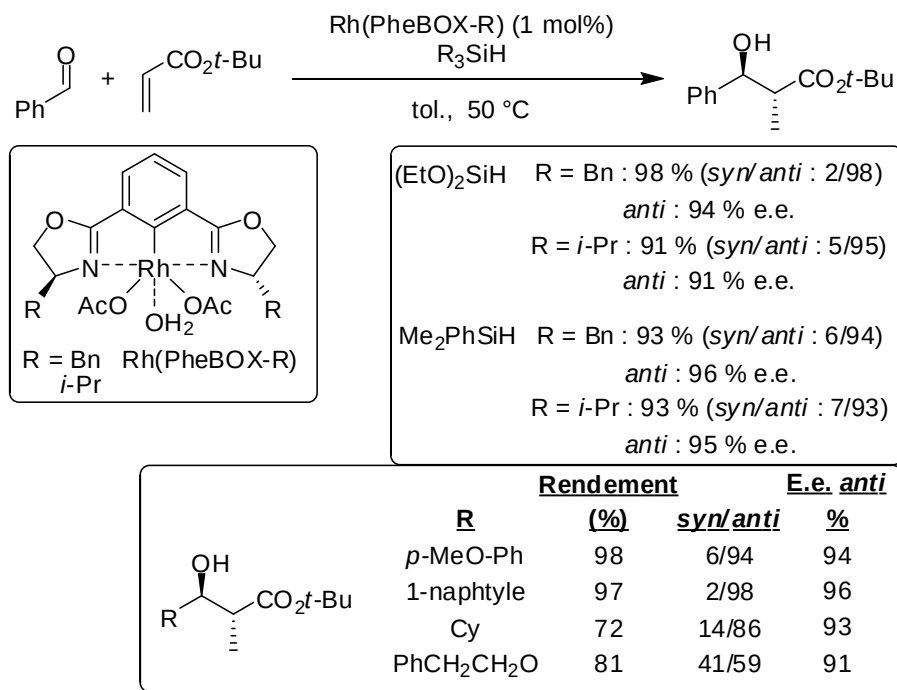
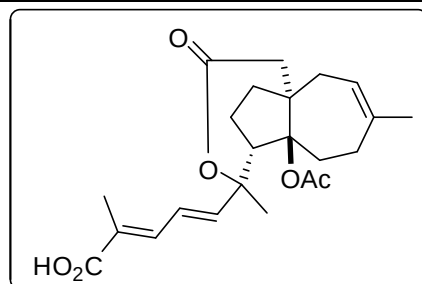


Figure 63

III.3. Les réactions aldols réductrices intramoléculaires basées sur des complexes de cuivre

III.3.1. Les premiers travaux

Si les énolates de cuivre se sont montrés très récalcitrants à réagir sur les halogénures d'alkyles, ils sont cependant particulièrement réactifs vis-à-vis des composés carbonylés comme cela a été démontré lors de la synthèse de l'acide pseudolamique A par l'équipe de Chiu (Figure 64).⁵⁰



Acide pseudolarique A

Figure 64

Cette molécule est présente dans l'écorce du *Pseudolarix kaemferi gordon*. Cette plante est connue depuis longtemps dans la médecine traditionnelle chinoise pour ses propriétés contre les infections fongiques de la peau. Cette molécule présente par ailleurs d'intéressantes activités cytotoxiques et contraceptives.

Une première stratégie avait été envisagée pour la synthèse de ce composé naturel, en l'occurrence l'addition d'un énolate de potassium sur une cétone (Figure 65). Cette réaction avait été décrite auparavant par le groupe de Pan. Pourtant, au lieu d'obtenir l'intermédiaire désiré, des produits de déshydratation et de fragmentation ont été isolés.

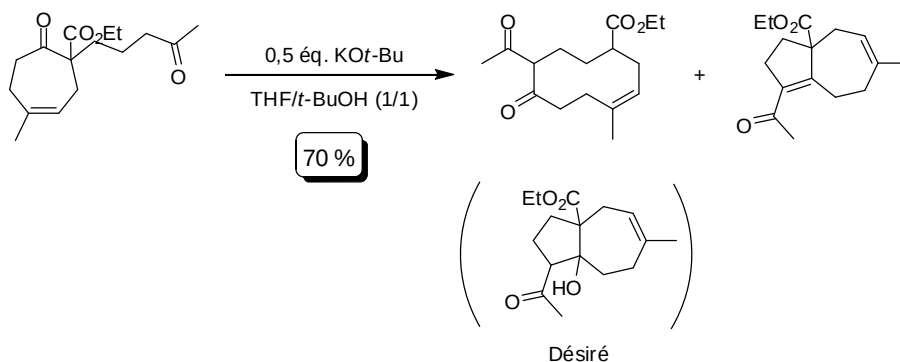


Figure 65

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

Ces mauvais résultats ont été attribués aux conditions basiques trop éprouvantes. Ils se sont alors tournés vers des conditions plus douces, comme la génération de l'énolate par réduction conjuguée.

L'utilisation du réactif de Stryker a bien permis d'obtenir le produit désiré avec une bonne conversion et sans observer de réactions secondaires (Figure 66). Néanmoins, le diastéréoisomère majoritaire n'est pas celui désiré en vue de la synthèse de l'acide pseudolamique A, puisqu'il faut une jonction de cycle *trans*.

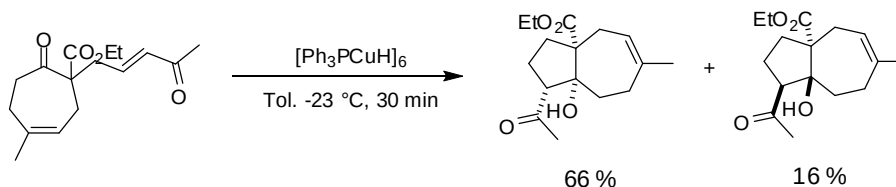


Figure 66

III.3.2. Extension du système aux ènediones

Ces résultats étant prometteurs, une étude plus approfondie de la réaction d'aldolisation réductrice a été conduite.⁵¹ L'intérêt de cette méthode est de générer un énolate de manière totalement régiosélective. De telles performances sont très difficiles à obtenir par simple déprotonation.

De nombreuses ènediones ont pu être cyclisées avec succès *via* cette séquence réactionnelle (Figure 67). La réaction permet la cyclisation d'ènediones très simples afin de former des composés monocycles, bicycliques et spirocycliques sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Des cycles à 5 et 6 chaînons sont obtenus avec de très bons rendements. Les tentatives de synthèse de cycles à 4 et 7 chaînons n'ont cependant abouti qu'aux produits de réduction, la réaction d'aldolisation n'opérant pas.

La réaction se déroule très bien avec des cétones comme groupement activant l'oléfine mais aussi avec des esters et des nitriles. Les températures

Les réactions aldols réductrices intramoléculaires basées sur des complexes
de cuivre

doivent toutefois passer de -40 °C avec les cétones à 25 °C avec d'autres substituants. Le catalyseur est aussi sensible à l'encombrement de la liaison double, requérant des températures plus élevées et des temps réactionnels plus longs avec des oléfines trisubstituées. De plus, le rendement est sensiblement diminué avec une substitution en β de l'alcène. La géométrie de l'oléfine n'a pas d'influence sur le produit final, mais la configuration *trans* est plus réactive que la *cis*.

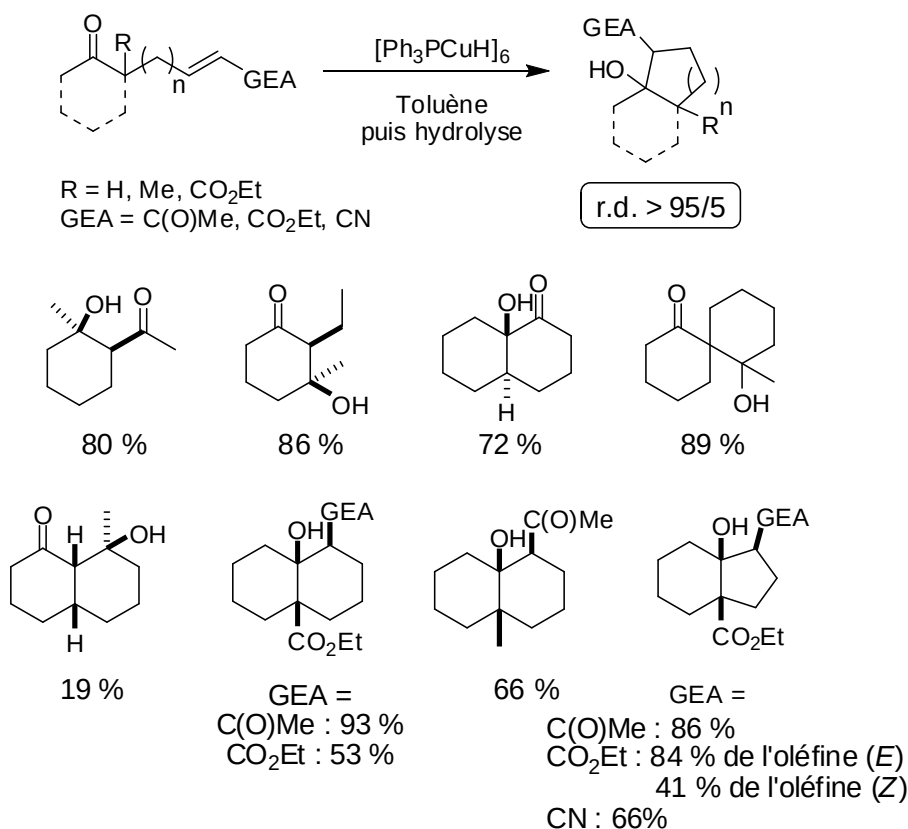


Figure 67

Il est intéressant de noter que la jonction de cycle présente une configuration relative *cis* dans la majorité des cas. Cela s'explique par la formation du composé cinétique alors que lorsque la réaction est conduite à plus haute

température, une inversion de sélectivité en faveur du composé *trans* thermodynamique plus stable est observée (Figure 68). Cela indique que la réaction d'aldolisation est équilibrée.

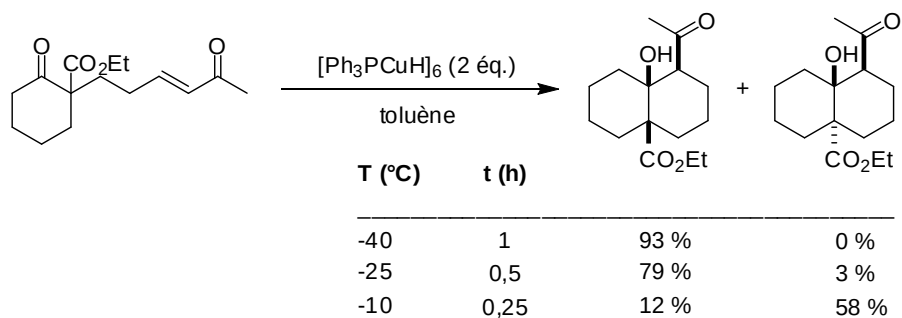


Figure 68

III.3.2.1. Application à la synthèse de la lucinone

Cette méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse de la lucinone, une molécule montrant des propriétés antispasmodiques.⁵² L'étape clé de la synthèse de ce composé naturel repose sur une réaction domino réduction-aldolisation diastéréosélective (Figure 69).

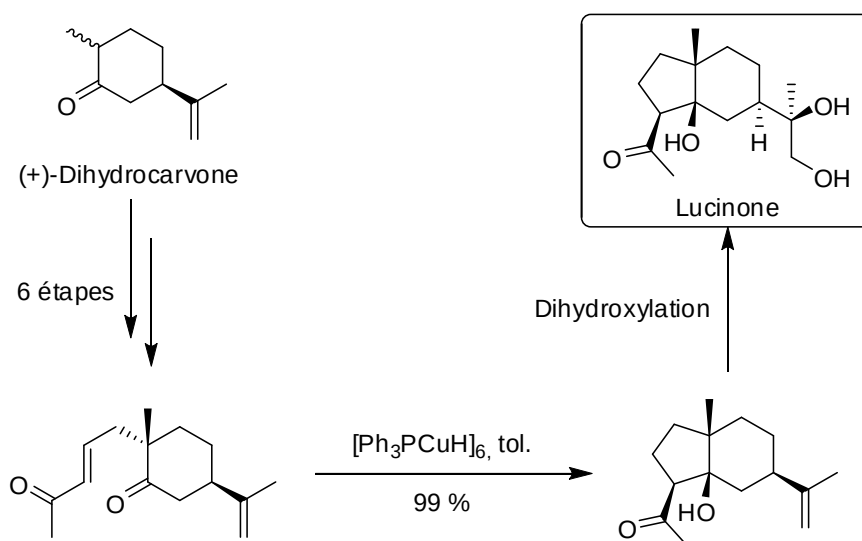


Figure 69

Les réactions aldols réductrices intramoléculaires basées sur des complexes
de cuivre

La configuration absolue est assurée par l'utilisation de la (+)-
dihydrocarvone

Un excellent rendement ainsi qu'une très bonne diastéréosélectivité ont été
observés, et la synthèse a été accomplie en huit étapes sans problèmes
majeurs.

III.3.3. Réactions avec des nitroalcènes

Le groupe de Chiu s'est ensuite intéressé à l'utilisation de nitroalcènes.⁵³ Les
composés nitros sont très prisés car ils peuvent être dérivatisés en une vaste
gamme de produits différents. De plus, les nitroalcènes sont très faciles à
préparer par condensation entre un nitroalcane et un aldéhyde. Ils ont donc
soumis diverses cétones attachées à des nitroalcènes aux conditions déjà
développées dans leur laboratoire.

Le système se montre très réactif, et la température peut être baissée à -40 °C
sans effets délétères. Les réactions sont ici beaucoup moins sélectives que
dans le cas des aldols intramoléculaires (Figure 70). Ce manque de
sélectivité est attribué à la réversibilité de l'addition du nitronate sur le
dérivé carbonyle ainsi qu'à l'acidité du proton en α du nitro. En effet, le
centre adjacent au nitro est épimerisé par l'intermédiaire réactionnel
alcoolate. Cependant, cette épimérisation peut être faite par le catalyseur lui-
même, bien qu'il soit réputé non basique.

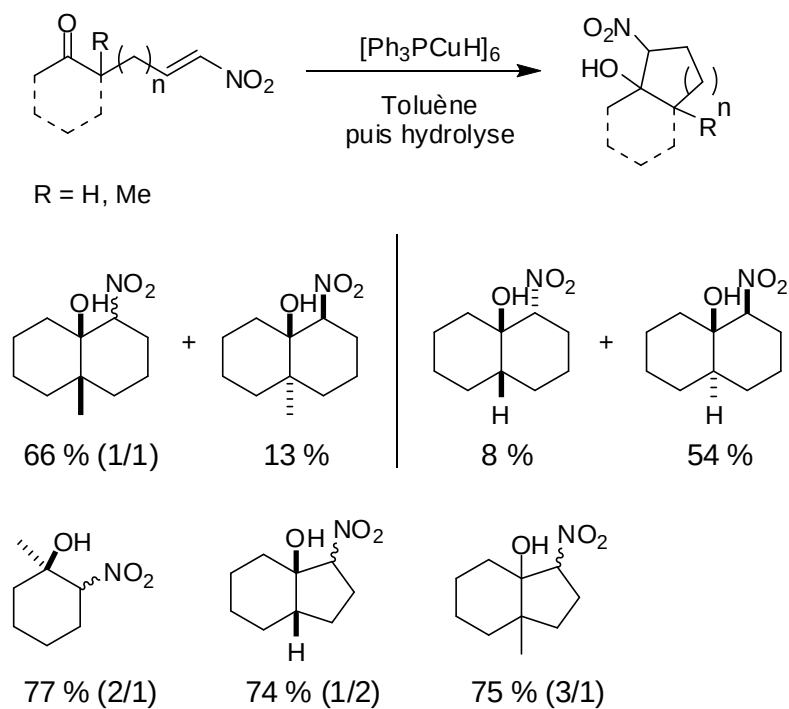


Figure 70

Afin de démontrer cela, un dérivé saturé a été engagé en présence du réactif de Stryker (Figure 71). Les adduits de Henry ont été obtenus avec un excellent rendement sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères.

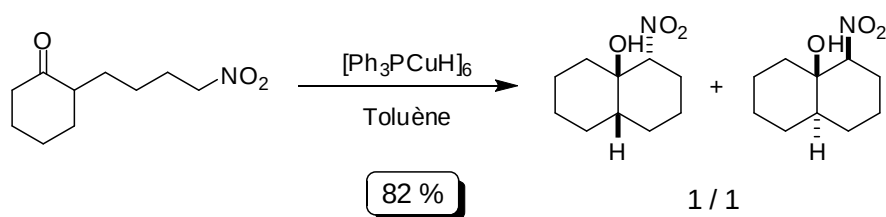


Figure 71

Pour contourner ce problème, ils ont introduit un méthyle sur la liaison double, en α du nitro (Figure 72).

La première observation est une chute de la réactivité au niveau de la réduction, puisqu'aucune réactivité n'est observée à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ et que la

Les réactions aldols réductrices intramoléculaires basées sur des complexes
de cuivre

température doit être ramenée à la température ambiante.

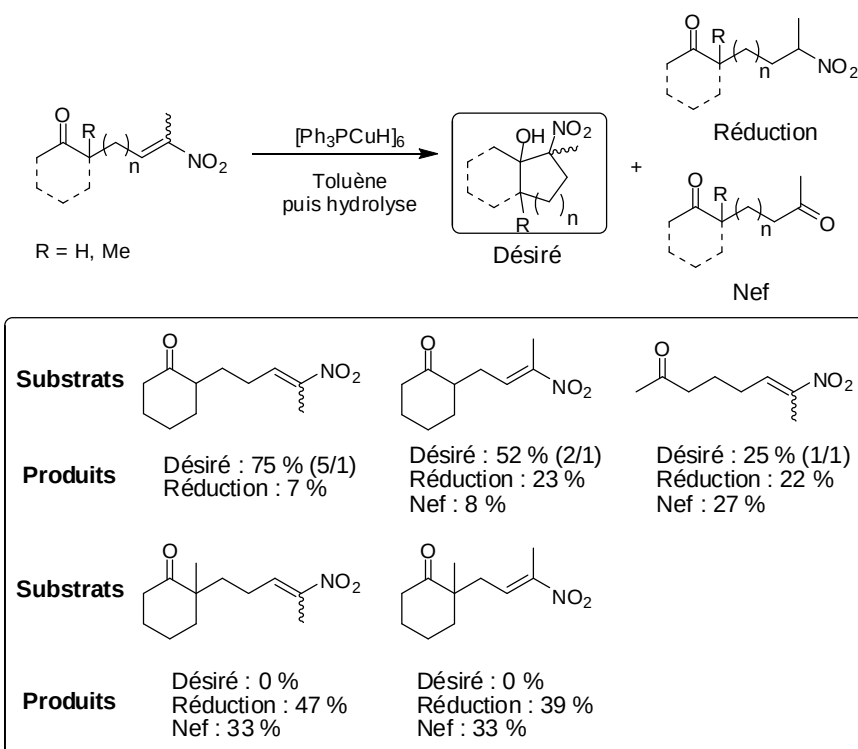


Figure 72

La deuxième observation est une chute de réactivité lors de la cyclisation. Avec des cétones même peu encombrées, une part importante de produit de simple réduction est obtenue. Cela se dégrade encore avec une augmentation de l'encombrement stérique autour de la cétone.

Une troisième observation est l'apparition du produit de réaction de Nef. Il s'agit de l'hydrolyse du nitronate de cuivre lors du traitement post opératoire. Le développement d'une réaction monotope réduction-Henry-Nef n'a toutefois pas pu être réalisé car de nombreuses réactions parasites comme la rétro-aldol se déroulent.

III.3.4. Réactions avec des alcynes diones

En 2004, le groupe de Chiu a publié ses travaux sur les alcynes diones. Avec ces substrats, la réaction conduit à des adduits de Baylis-Hillman.⁵⁴ Pour la première fois, une quantité catalytique de réactif de Stryker a été investiguée, la régénération de l'espèce active étant assurée par un hydrosilane. Cependant, les résultats sont très différents de ceux obtenus en stœchiométrique (Figure 73).

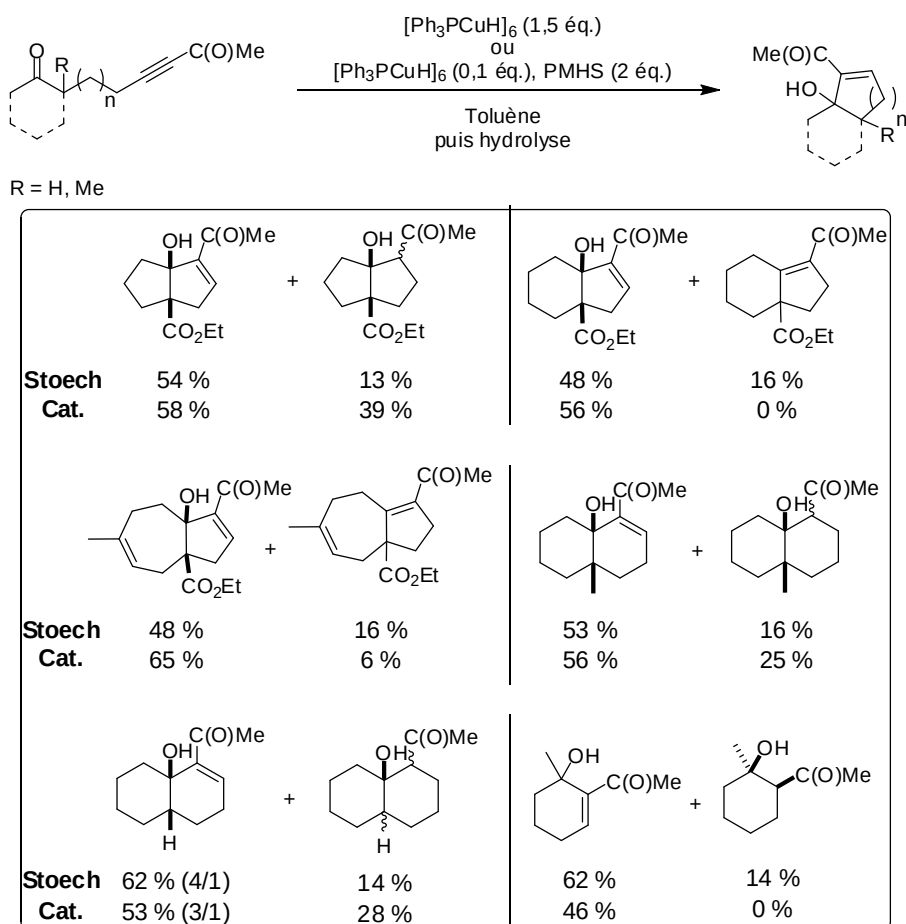


Figure 73

Les réactions aldols réductrices intramoléculaires basées sur des complexes
de cuivre

Les cycles à 5 sont formés en moins d'une heure à -40 °C alors que les cycles à 6 chaînons nécessitent un temps plus long. De manière générale, il est difficile de contrôler la monoréduction de l'alcyne et le dérivé complètement saturé est obtenu en quantité non négligeable. Cette sélectivité n'est cependant pas liée à l'utilisation ou non d'une quantité catalytique de cuivre, ce dernier système se révélant parfois supérieur. De plus, le produit de surréduction subit quelques fois une déshydratation.

Un autre produit de réduction sans cyclisation est parfois isolé lorsque l'encombrement stérique autour de la cétone augmente. Enfin, un essai a été réalisé en remplaçant l'ynone par un ynoate, mais le produit de réduction sans cyclisation a été obtenu.

III.3.5. Synthèses de pipéridinones

Toutes les méthodes décrites jusqu'ici se basent sur l'utilisation du réactif de Stryker. L'une des limitations de ce composé est sa très forte sensibilité à l'oxydation, c'est pour cette raison qu'il doit être stocké et manipulé sous atmosphère inerte. L'utilisation d'une quantité catalytique d'un précurseur stable à l'air permettrait une plus grande souplesse d'utilisation.

De plus, les méthodes décrites jusqu'ici ne s'intéressent qu'à la synthèse de carbocycles. C'est pourquoi, Lam et son équipe ont développé une méthode de synthèse de lactames basée sur l'utilisation d'une quantité catalytique d'un précurseur bon marché et stable, en l'occurrence de l'acétate de cuivre (II).⁵⁵ La source stœchiométrique d'hydruure est le 1,1,3,3-tetraméthylhydrodisiloxane (TMDS), un silane bon marché, analogue au PMHS.

Après optimisation des conditions réactionnelles, il est apparu que le meilleur solvant était le THF et le meilleur ligand, la DPPF.

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

En utilisant ces conditions, de nombreux substrats peuvent être cyclisés en lactames correspondantes avec de bons rendements compris entre 50 et 70 % (Figure 74). Les réactions fonctionnent très bien avec une grande variété de structure du substituant sur la cétone et en β de l'amide. Les rendements sont dans ce dernier cas légèrement inférieurs. Le choix du groupement sur l'azote réside dans sa capacité à être clivé aisément pour donner l'amine libre. Il n'est cependant pas clair si ce groupement influence la distribution des rotamères et s'il est capable de pousser le substrat dans une conformation permettant la cyclisation du produit (Figure 75).

La diastéréosélectivité est rationalisée par la formation d'un chélate entre le cuivre, le carbonyle de la cétone et l'énolate.

La présence de centres stéréogéniques préexistants a ensuite été examinée (Figure 76). Ces centres ont été introduits en position α et β de la cétone. Les diastéréosélectivités obtenues sont bonnes à très bonnes et diverses pipéridinones de configuration absolue contrôlées ont pu être synthétisées de cette façon. La diastéréosélectivité est à nouveau expliquée par un état de transition cyclique à 6 chaînons formés autour du métal. Les substituants se placent de préférence en équatorial, ce qui permet de favoriser une conformation par rapport à l'autre (Figure 77).

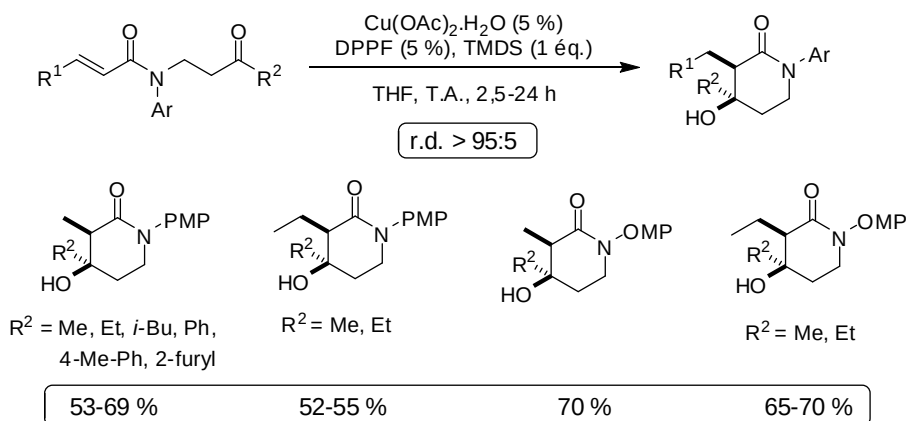


Figure 74

Les réactions aldols réductrices intramoléculaires basées sur des complexes
de cuivre

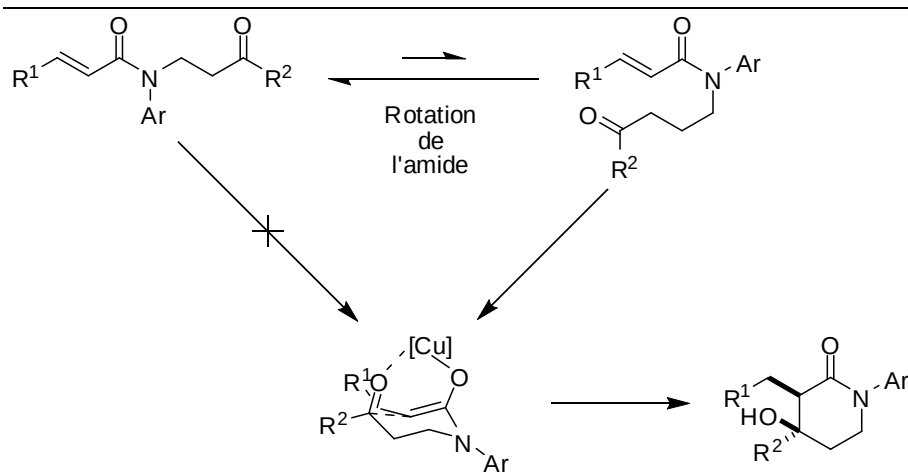
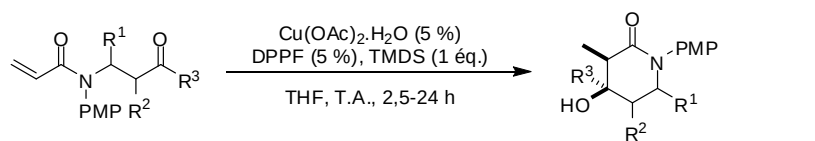


Figure 75



Rendement 78 %	65 %	68 %	66 %
r.d. 8/1	>19/1	>16/1	5/1

Figure 76

Etats de transition proposés

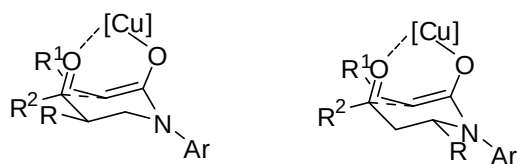


Figure 77

III.4. Les réactions aldols réductrices intramoléculaires énantiosélectives basées sur des complexes de cuivre

III.4.1. Synthèses de lactones

Comme les résultats obtenus avec la synthèse de lactames étaient très prometteurs, les mêmes conditions ont été appliquées à la synthèse de lactones (Figure 78).⁵⁶

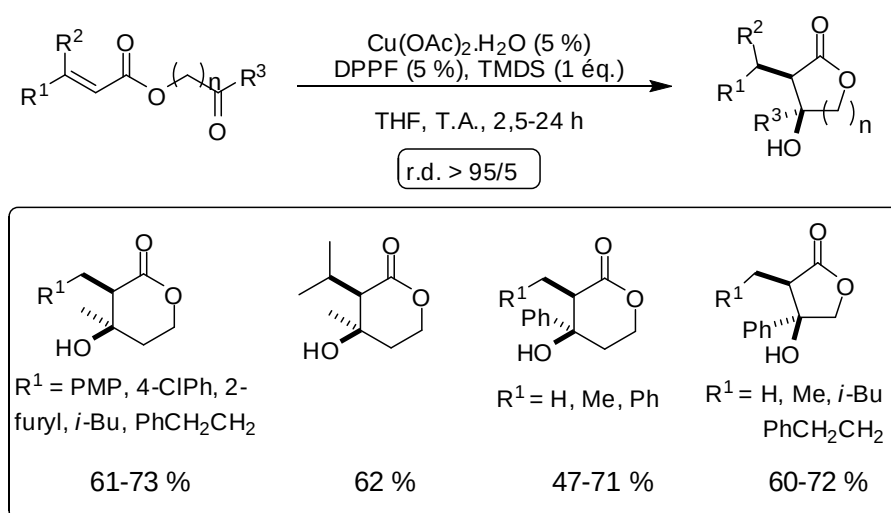


Figure 78

La réaction donne d'excellentes diastéréosélectivités, puisqu'un seul isomère est observé en RMN. Divers substituants aliphatiques et aromatiques peuvent être introduits en β de la double liaison. Il est même possible de procéder à la réaction avec un énoate trisubstitué. Le remplacement de la cétone méthylique par une cétone aromatique n'a que peu d'effets sur la réactivité. Dans ce dernier cas, il est observé une conversion incomplète. De la même manière que pour la réduction conjuguée, l'abandon du réactif de

Les réactions aldols réductrices intramoléculaires basées sur des complexes
de cuivre

Stryker au profit des complexes cuivre-diphosphine permet l'utilisation de ligands chiraux et permet donc le développement de versions énantiosélectives.

Un criblage de ligand non racémique a donc été entrepris. Cependant, les énantiosélectivités sont restées modestes avec un maximum à 83 % d'excès énantiomérique (Figure 79).

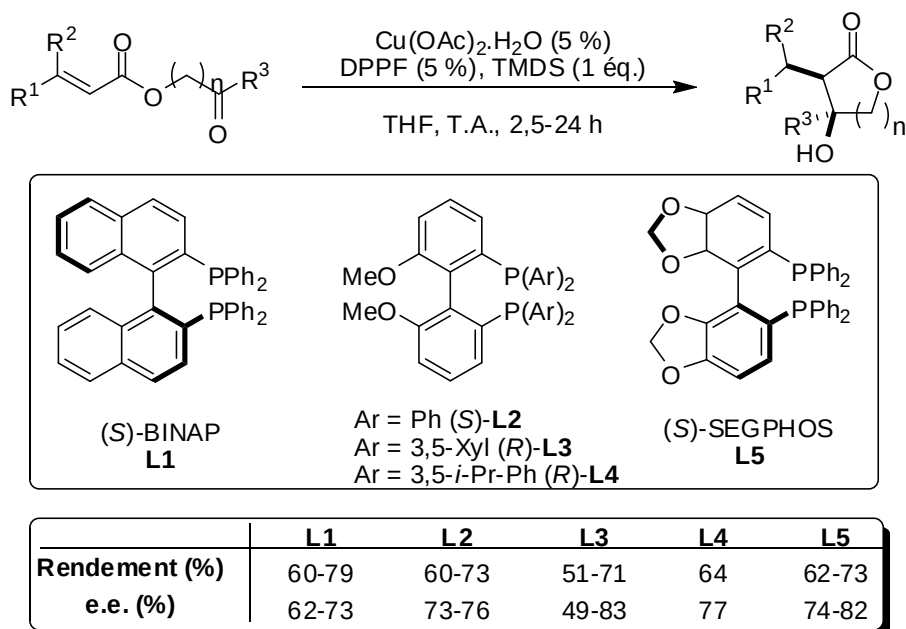


Figure 79

Malgré les résultats moyens, il s'agit ici de la première réaction tandem réduction conjuguée–aldolisation énantiosélective catalysée par le cuivre.

III.4.2. Synthèses de carbocycles

III.4.2.1. Les travaux de Lipshutz

De manière relativement surprenante, le développement d'une version générale de réaction domino réduction 1,4-aldolisation énantiosélective en intramoléculaire est apparue après la version intermoléculaire.⁵⁷ Cela s'explique en partie par la difficulté d'optimisation de tels systèmes car il y a des effets de ligand très importants. Le catalyseur doit ici être capable de procéder à la différenciation faciale de l'accepteur de Michael lors de l'étape de réduction, mais aussi se montrer performant dans le contrôle de la stéréochimie lors de la réaction aldol. De plus, ces systèmes sont sensibles à de nombreux paramètres qui doivent chacun être optimisés.

Après optimisation, il est apparu que les conditions de choix sont d'utiliser 5 % d'acétate de cuivre (II) avec 0,5 % d'un ligand de type JOSIPHOS, en présence d'un excès de diethoxymethylsilane (DEMS) dans le toluène à - 10 °C (Figure 80). De cette façon, le substrat modèle est cyclisé de manière énantiocontrôlée avec un rendement de 87 % et un excès énantiomérique de 96 %. Une grande variété de substrats a ensuite été soumise dans ces mêmes conditions de réaction et divers enseignements ont pu être tirés de ces expériences. Il est très important d'engager des oléfines sous la forme d'un seul stéréoisomère. En effet, des géométries de double liaison opposées aboutissent à la formation des adduits avec la même configuration relative mais de configuration absolue opposée. Les deux énantiomères sont disponibles avec le même ligand, il suffit donc de changer la géométrie de la double liaison. La réaction tolère des groupements plus encombrants, mais au prix de rendements inférieurs. Les énonés porteuses de groupements aromatiques sur la cétone ou en β aboutissent à des énantiosélectivités sensiblement diminuées. Enfin, la formation d'un cycle à 5 chaînons a été

Les réactions aldols réductrices intramoléculaires basées sur des complexes
de cuivre

testée et le rendement tout comme l'énantiosélectivité sont très bons. Toutefois, le produit est isolé sous forme d'un mélange d'épimères sur le carbone porteur de l'alcool.

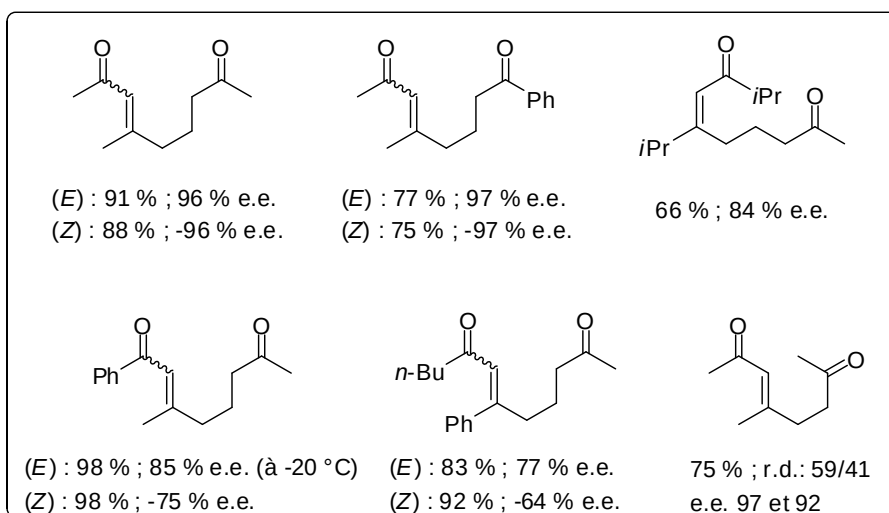
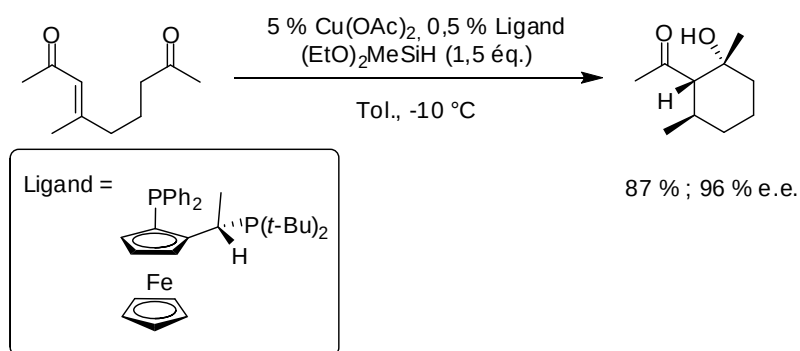


Figure 80

En vue d'améliorer la méthodologie, l'hétérogénéisation du catalyseur a été réalisée en l'immobilisant sur du carbone (Figure 81). Dans ce cas, il est nécessaire de procéder à l'activation du cuivre avec du phénolate de sodium. Bien que le rendement soit un peu moins bon, l'énantiosélectivité est

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

légèrement améliorée. En fin de réaction, une filtration permet de récupérer le cuivre.

Il est aussi possible de procéder à la réaction dans l'eau. Pour cela, il est nécessaire d'ajouter une faible quantité d'un agent de formation de micelles, un dérivé de la vitamine E. Il faut aussi changer de silane au profit du phénylsilane et d'en mettre un excès. De nouveau, des diminutions de rendement et d'énantiosélectivité sont observées. Cette baisse de sélectivité s'explique par une température de réaction de 5 °C, afin d'éviter un gel du milieu réactionnel.

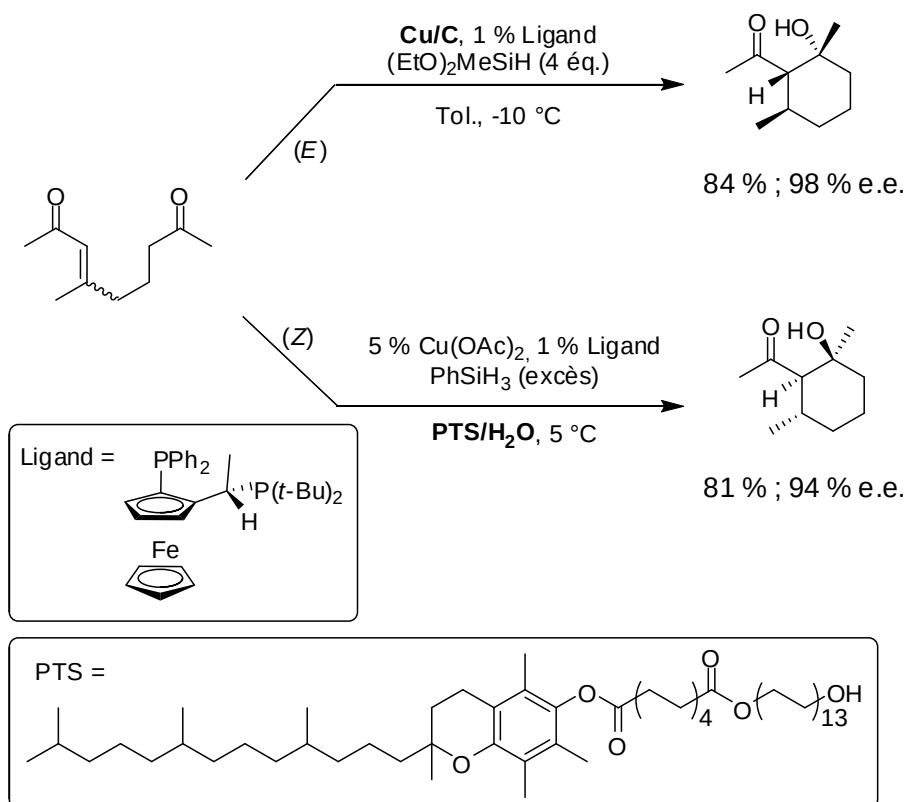


Figure 81

III.4.2.2. Résultats obtenus dans notre laboratoire

Notre laboratoire s'est aussi intéressé au développement d'une réaction domino réduction 1,4-aldolisation énantiosélective en intramoléculaire.⁵⁸ La motivation de ce travail était la synthèse totale d'un composé naturel, la marrubiine (Figure 82).

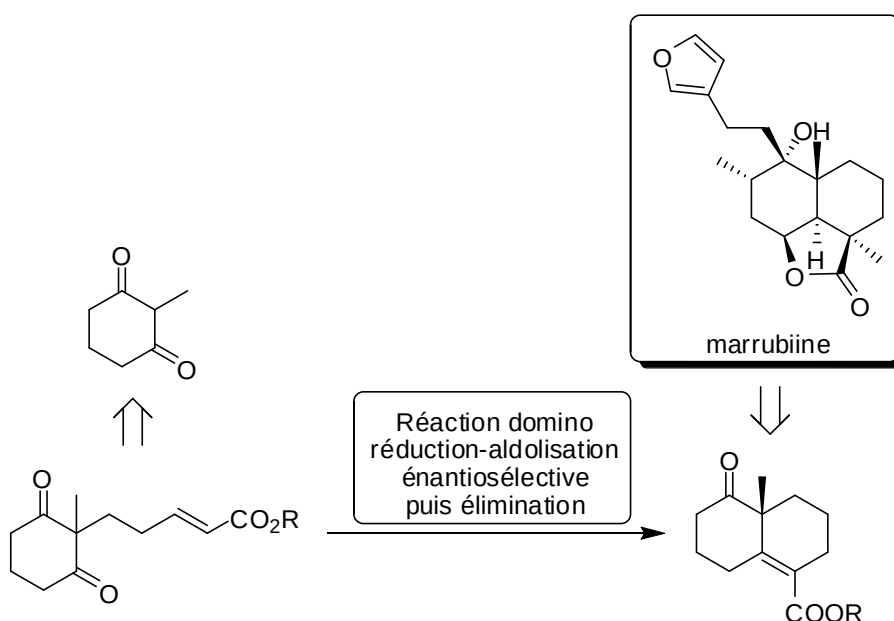


Figure 82

Après avoir mis au point des versions intermoléculaires, la version intramoléculaire a été étudiée.⁵⁹ Les conditions de départ ont été reprises des réactions intermoléculaires, bien qu'une nouvelle optimisation ait dû être pratiquée notamment au niveau du ligand chiral, ainsi qu'au niveau du substituant de l'ester (Figure 83).

Le ligand basé sur un squelette biaryle donne une sélectivité en faveur de l'isomère *trans*, alors que ceux basés sur un squelette ferrocénique donnent le *cis*. Cela s'explique plus probablement par le type de chiralité et la

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

symétrie des ligands. Les ligands biaryles présentent une chiralité de type atropoisomérisation et une symétrie C_2 alors que les ligands ferrocéniques possèdent une chiralité planaire et centrale, et ont une symétrie C_1 . Parmi ces ligands, ce sont ceux de la famille TANIAPHOS qui ont donné les meilleurs résultats, et ce sont les seuls présentés ici.

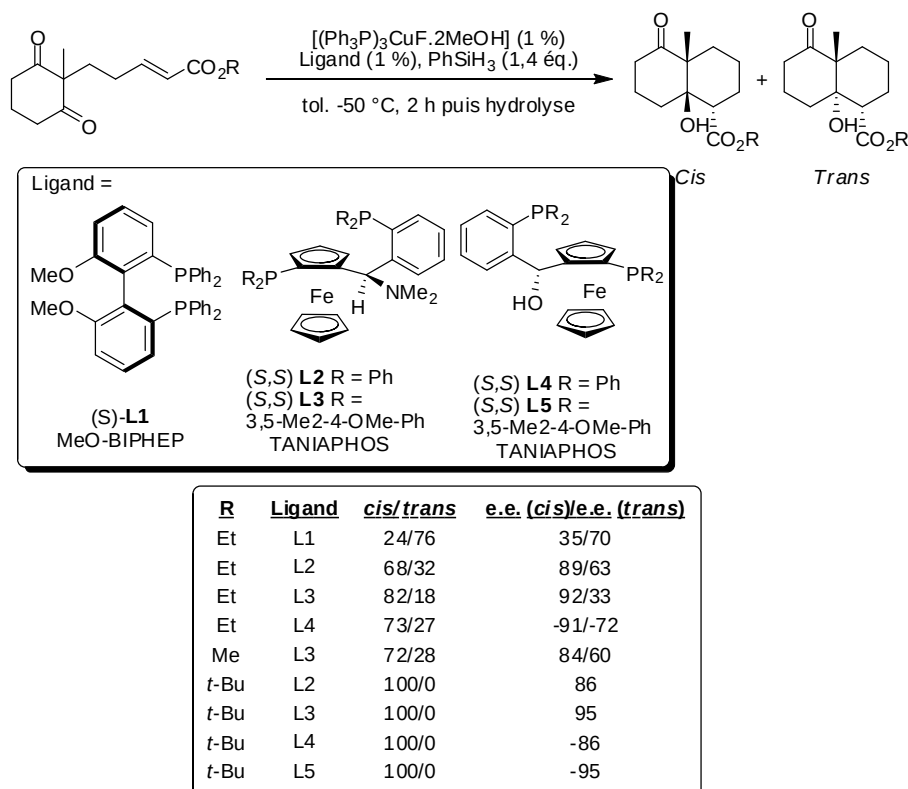


Figure 83

Le remplacement des phényles par des groupements aromatiques plus encombrants et plus riches en électrons se traduit par une légère augmentation de sélectivité *cis/trans* ainsi que de meilleurs excès énantiomériques sur l'isomère *cis*. En utilisant un ester *tert*-butylique, seul le bicyclic présentant une jonction de cycle *cis* est obtenu, néanmoins avec une légère baisse d'énantiosélectivité. La substitution du groupement amine

Les réactions aldols réductrices intramoléculaires basées sur des complexes
de cuivre

par un alcool n'a pas d'effet significatif sur les résultats. En conclusion, les
meilleures conditions sont d'utiliser le ligand **L3** en combinaison avec l'ester
de *tertio*-butyle.

La méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse de différents bicycles
(Figure 84).

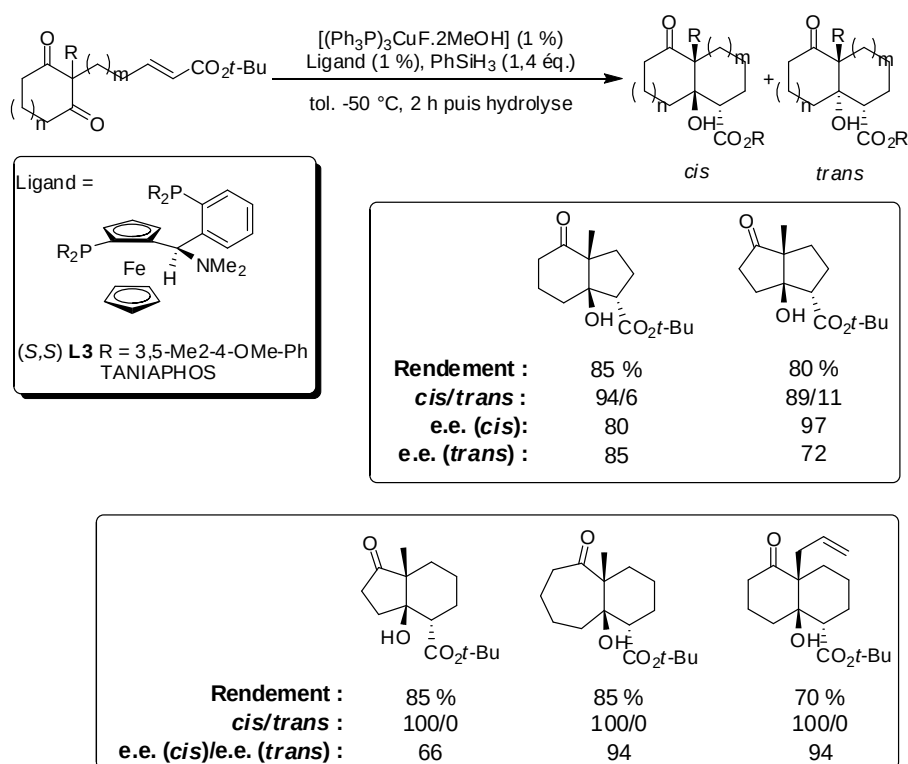


Figure 84

La réaction fonctionne très bien avec des précurseurs présentant un cycle à 5, 6 ou 7 chaînons. La formation de cycles est cependant limitée aux cycles à 5 et 6, ce qui est en accord avec les observations du laboratoire de Chiu (cfr III.3.2). Une légère baisse d'énantiosélectivité accompagne l'élaboration de cycles à 5 chaînons. Une tentative a été réalisée sur un substrat portant une chaîne allyle à la place du méthyle sur le centre quaternaire. Cela permet

d'étendre le potentiel de fonctionnalisation de la molécule. La suite de ces travaux est actuellement réalisée par Thomas HERMANT dans le cadre de sa thèse de doctorat.

III.5. Les réactions aldols réductrices intermoléculaires basées sur des complexes de cuivre

III.5.1. Premiers développements

Le développement de versions intermoléculaires de réactions domino aldolisation réductrices trouve ses racines dans les travaux de Maruoka.⁶⁰

Il avait été décrit que des sels de cuivre mis en présence d'hydruure de tributyle étain et de chlorure de lithium généraient un hydruure de cuivre capable de procéder à des additions conjuguées.²⁸ Cependant, en omettant le chlorure de lithium, ce système est toujours capable de réduire un bromure aliphatique primaire (Figure 85).

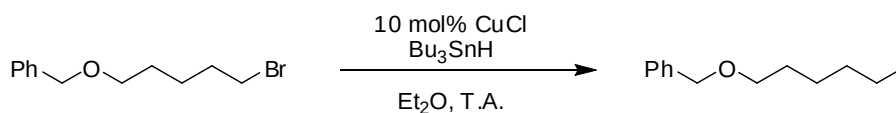


Figure 85

Il a donc été conclu que le cuivre était un initiateur radicalaire, et après addition de 5 mol% de galvinoxyle, un inhibiteur radicalaire, la réaction s'arrête totalement.

Cette stratégie a ensuite été appliquée à une réaction tandem hydrostannation-aldolisation. De bons rendements ont été obtenus, mais les diastéréosélectivités sont restées modestes (Figure 86). Cependant, une substitution en β de l'énone abouti à une diminution drastique de réactivité.

Les réactions aldols réductrices intermoléculaires basées sur des complexes
de cuivre

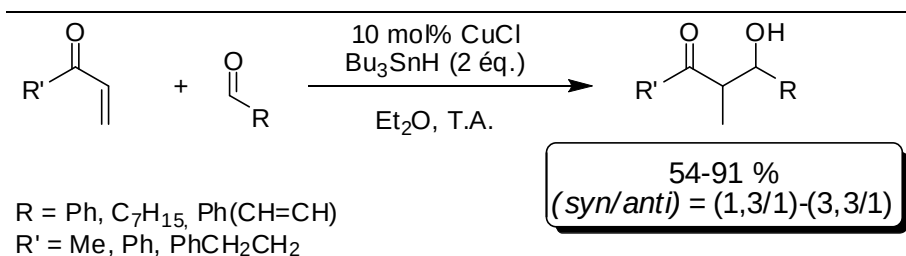


Figure 86

Le cuivre joue un rôle dans les deux réactions qui sont distinctes, c'est pourquoi le terme tandem a été ici préféré (Figure 87). Dans un premier temps, il initie la réaction radicalaire d'hydrostannation d'un accepteur de Michael, ce qui aboutit à la formation d'un énolate d'étain. Ensuite, le cuivre sert d'acide de Lewis dans la réaction de type Mukaiyama-aldol. Ce mécanisme est très différent de tout ce qui a été décrit en chimie des hydrures de cuivre.

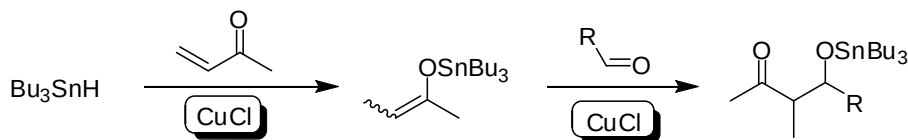


Figure 87

Les réactions domino aldolisation réductrices en intermoléculaire catalysées par des complexes de cuivre sont restées inexploitées durant de nombreuses années, les efforts se concentrant principalement sur les versions intramoléculaires.

III.5.2. Les réactions entre les acrylates et les aldéhydes

III.5.2.1. Résultats obtenus dans notre laboratoire

Notre laboratoire s'est intéressé au développement de ce genre de réaction, en se basant sur les résultats obtenus en réduction conjuguée, en réaction domino intramoléculaire et son expérience dans le domaine de la chimie des hydrures de cuivre.

Les premiers résultats ont été obtenus sur une réaction modèle entre l'acrylate de méthyle et le benzaldéhyde (Figure 88).⁶¹ Le système de base est le même que pour l'hydrosilylation énantiosélective de cétones prochirales.³⁹ Le précurseur de cuivre est un fluorure stabilisé par des ligands triphénylphosphines, une diphosphine assure l'accélération de la réaction et le phénylsilane est utilisé comme agent réducteur.

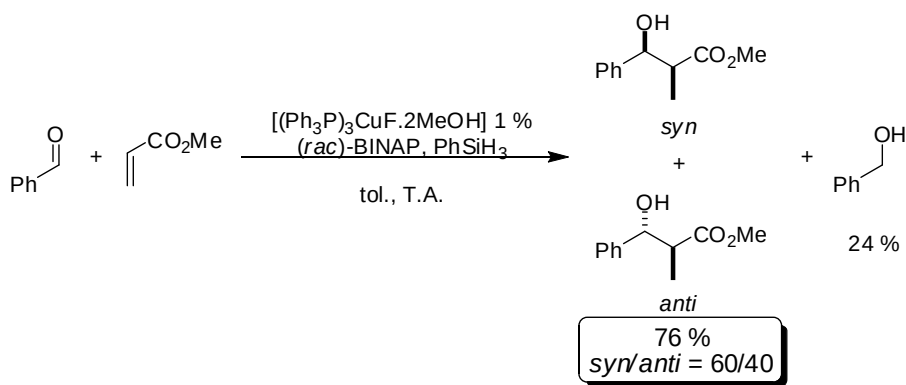


Figure 88

Le premier problème majeur rencontré est la chimiosélectivité. En effet, une réduction compétitive de l'électrophile consomme l'aldéhyde. D'autre part, la diastéréosélectivité est modeste avec un rapport de 60/40.

La réactivité du système a ensuite été évaluée et le catalyseur s'est montré particulièrement réactif, puisque la réaction est terminée en 15 minutes avec

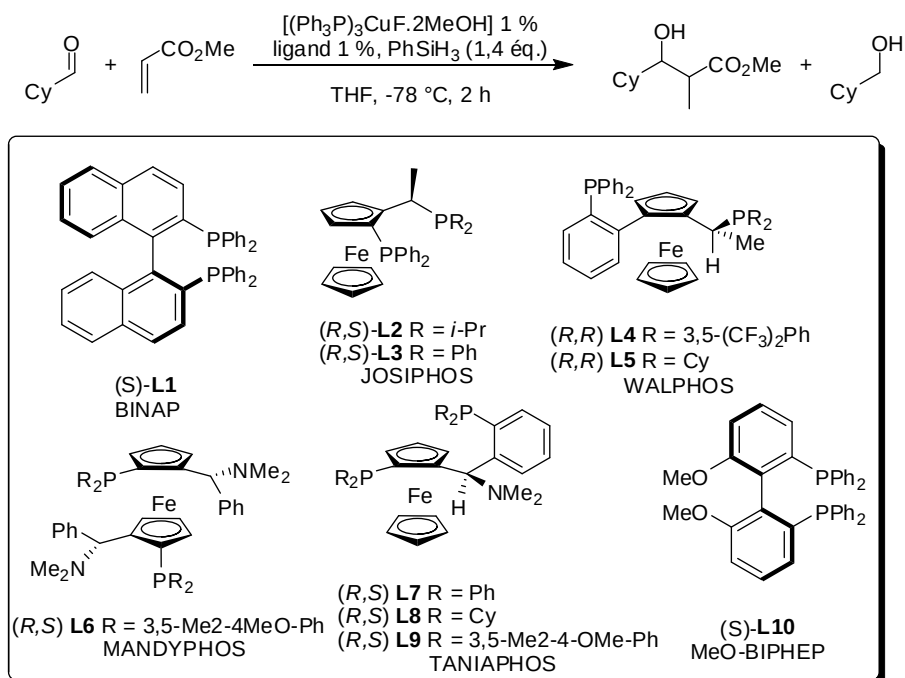
Les réactions aldols réductrices intermoléculaires basées sur des complexes
de cuivre

un taux catalytique de 0,01 mol%. Cela indique un T.O.N. (turn over number ; nombre de cycle) de 10 000 et un T.O.F. (turn over frequency, fréquence de cycle) de 40 000 h⁻¹.

L'influence des différents paramètres réactionnels a ensuite été étudiée. Cependant, l'optimisation de tels systèmes est assez longue et ardue, car de nombreux paramètres doivent être pris en compte : la conversion, la chimiosélectivité (rapport de l'adduit par rapport à l'alcool issu de la réduction compétitive de l'aldéhyde), la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité. En effet, un paramètre peut influencer positivement un résultat mais négativement un autre.

Par ailleurs, il s'est avéré que l'optimisation devait être conduite sur un autre aldéhyde modèle, le cyclohexanecarboxaldéhyde.^{58, 62} Les meilleures conditions consistent à engager 1 mol% de [(Ph₃P)₃CuF.2MeOH], en présence d'un excès de phénylsilane, dans le THF à -78 °C, mais le paramètre réactionnel qui a la plus d'influence sur l'issue de la réaction est la structure de la diphosphine chirale (Figure 89). Les conversions sont généralement totales, excepté dans de rares cas (**L6**, **L9** et **L10**). La chimiosélectivité fluctue énormément et dépend essentiellement de la structure du ligand. Il est possible d'obtenir une chimiosélectivité totale en faveur de l'adduit aldol (**L7**) ou de l'inverser en faveur de la réduction de l'aldéhyde (**L6**). Les diastéréosélectivités sont généralement modestes oscillant entre la parité (**L6**) et 77/23 (**L7**). Il est remarquable de comparer **L7** et **L8** qui bien que présentant des squelettes identiques donnent des résultats diamétralement opposés. La simple substitution de phényles par des cyclohexyles aboutit à une inversion de la chimiosélectivité et du rapport *syn/anti*. Cela montre bien l'influence capitale de la diphosphine utilisée.

Chapitre 1 : Introduction bibliographique



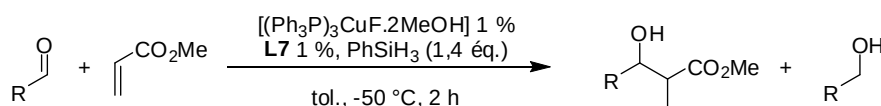
Ligand	Conversion (%)	Adduits/CyCH ₂ OH	<i>syn/anti</i>	e.e. (<i>syn</i>)
L1	99	89/11	58/42	30
L2	99	88/12	70/30	60
L3	99	30/70	65/35	44
L4	99	67/33	64/36	57
L5	99	34/67	76/24	83
L6	75	2/98	52/48	38
L7	99	99/1	77/23	95
L8	99	15/85	31/69	40
L9	39	6/94	63/37	61
L10	51	5/95	62/38	41

Figure 89

Enfin, les excès énantiomériques sont généralement médiocres, excepté pour **L5** et surtout **L7**. Ce ligand est le seul qui permette de contrôler tous les paramètres de sélectivité.

Les réactions aldols réductrices intermoléculaires basées sur des complexes
de cuivre

Une exemplification de substrats a ensuite été conduite, mais les conditions de solvant et de température ont dû être quelque peu modifiées afin d'assurer une bonne solubilité des réactifs (Figure 90).



R	Conversion	Adduits/RCH ₂ OH	syn/anti	e.e. (syn)	e.e. (anti)
	(%)			(%)	(%)
<i>i</i> -Pr	99	100/0	74/26	73	26
<i>t</i> -Bu	99	77/23	76/24	0	0
Cy	99	100/0	57/43	86	70
Ph	99	95/5	41/59	-	72
<i>p</i> -F-Ph	99	97/3	44/56	86	76
<i>p</i> -CF ₃ -Ph	99	74/26	47/53	84	65
<i>p</i> -Cl-Ph	99	95/5	44/56	85	69
<i>p</i> -MeO-Ph	99	95/5	60/40	68	72
<i>o</i> -MeO-Ph	99	95/5	41/59	58	78
2-Thiényl	99	95/5	67/33	83	-
3-Thiényl	99	99/1	51/49	86	76
2-Pyridyl	94	82/18	67/33	34	44

Figure 90

Les conversions sont toujours excellentes avec des valeurs supérieures à 90 %. La chimiosélectivité est, elle aussi, généralement excellente, sauf dans certains cas où jusqu'à 26 % de produit de réduction de l'aldéhyde sont observés (si R = *t*-Bu, *p*-CF₃-Ph, 2-Pyridyle). Les diastéréosélectivités sont modérées (entre 51/49 et 76/24), avec l'isomère majoritaire *syn* pour les substituants aliphatiques et hétéroaromatiques et l'*anti* pour les aromatiques. Les excès énantiomériques sont extrêmement variables. L'isobutyraldéhyde donne une bonne sélectivité sur l'isomère majoritaire et une faible sélectivité sur le minoritaire. L'aldéhyde substitué par un groupement *tertio*-butyle, bien que donnant des résultats analogues en termes de conversion et de diastéréosélectivité ne donne lieu à aucune énantiosélectivité. Le

cyclohexanecarboxaldéhyde, sur lequel a été pratiquée l'optimisation donne d'excellents résultats, malgré les changements de solvant et de température. Les excès énantiomériques sur les aldéhydes aromatiques sont relativement constants sur l'isomère majoritaire *anti* (65-78 %). Les excès sur le *syn*, par contre, semblent sensibles à la richesse électronique du cycle ; les substituants capteurs donnant de meilleurs résultats (84-86 %) que les donneurs (58-68 %). Le noyau thiophène ne semble guère néfaste et donne de bons résultats sur les deux diastéréoisomères. Le groupement pyridyle, par contre, donne lieu à une chute de sélectivité (34 % sur le *syn* et 44 % sur l'*anti*).

L'utilisation d'autres silanes comme le $(\text{Me}_3\text{SiO})_2\text{MeSiH}$, Me_2EtOSiH , $(\text{Me}_2\text{SiH})_2\text{O}$, ou le PMHS a été prospectée mais seul le diphénylsilane a donné des résultats améliorés, et uniquement dans le cas du cyclohexanecarboxaldéhyde.

III.5.2.2. Développements récents

Ces résultats ont récemment été améliorés grâce à l'utilisation d'une nouvelle famille de ligands, les CLICKFERROPHOS.⁶³ Ces composés présentent des structures comparables à celles des TANIAPHOS, comme un squelette ferrocénique portant un motif diphosphine 1,5 (Figure 91). Cependant, ces ligands ont la particularité de présenter une diversité structurale plus importante reliée à leur méthode de synthèse et chaque groupement, ici des phényles, peut être remplacé indépendamment.

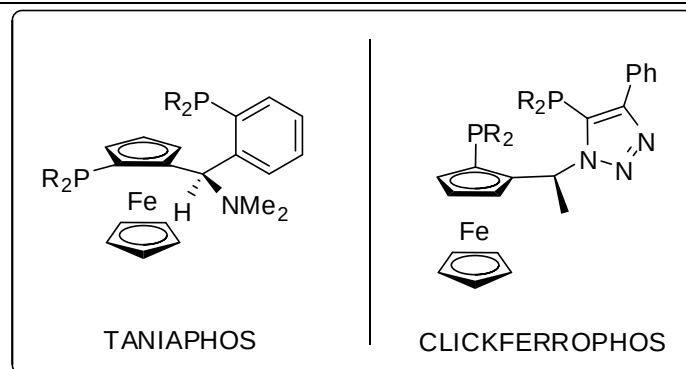


Figure 91

Globalement, ces diphosphines représentent une bonne alternative dans les cas où les TANIAPHOS ne donnent pas de résultats satisfaisants dans les aldolisations réductrices au cuivre.

III.5.3. Les réactions entre les acrylates et les cétones

III.5.3.1. Résultats obtenus dans notre laboratoire

Comme le problème majeur de cette réaction est la réduction compétitive de l'aldéhyde, notre laboratoire s'est parallèlement intéressé à l'utilisation de cétones comme électrophiles.²⁰ L'hypothèse était que ces substrats seraient moins réactifs vis-à-vis de la réduction mais le resterait suffisamment pour l'aldolisation. Quelques années auparavant, Shibasaki et son équipe avaient montré que les cétones étaient de bons électrophiles dans des réactions de type Mukaiyama-aldol catalysées par des complexes de cuivre (I).¹⁶

Les premières conditions réactionnelles ont donc été appliquées sur l'acétophénone en présence de (S)-MeO-BIPHEP comme diphosphine (Figure 92). Il est intéressant de noter qu'ici, la réaction ne fonctionne pas en

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

absence de diphosphine. Les résultats se sont montrés rapidement encourageants. La conversion est complète après deux heures, la réduction compétitive de l'électrophile est pratiquement supprimée et bien que le rapport *syn/anti* soit modéré, l'excès énantiomérique est prometteur. Une optimisation du solvant et de la température a ensuite été conduite, montrant que les conditions optimales nécessitent l'usage du toluène à -50 °C.

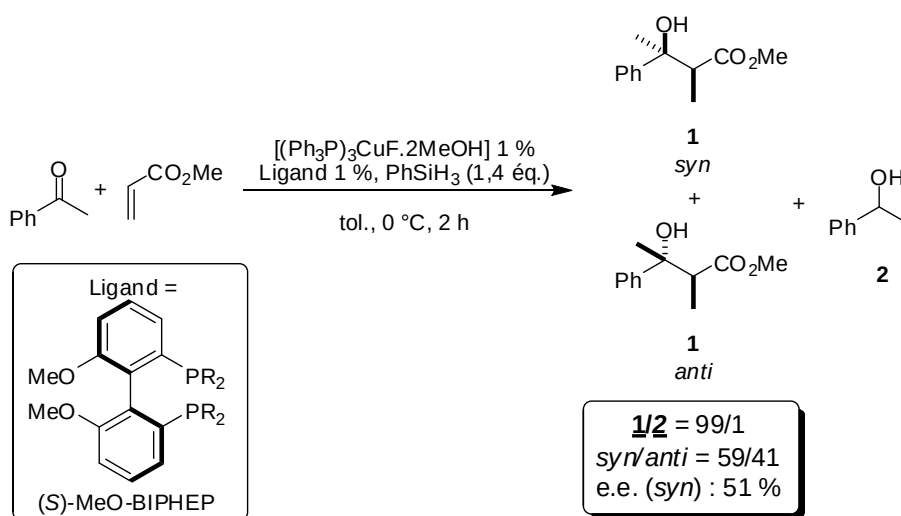
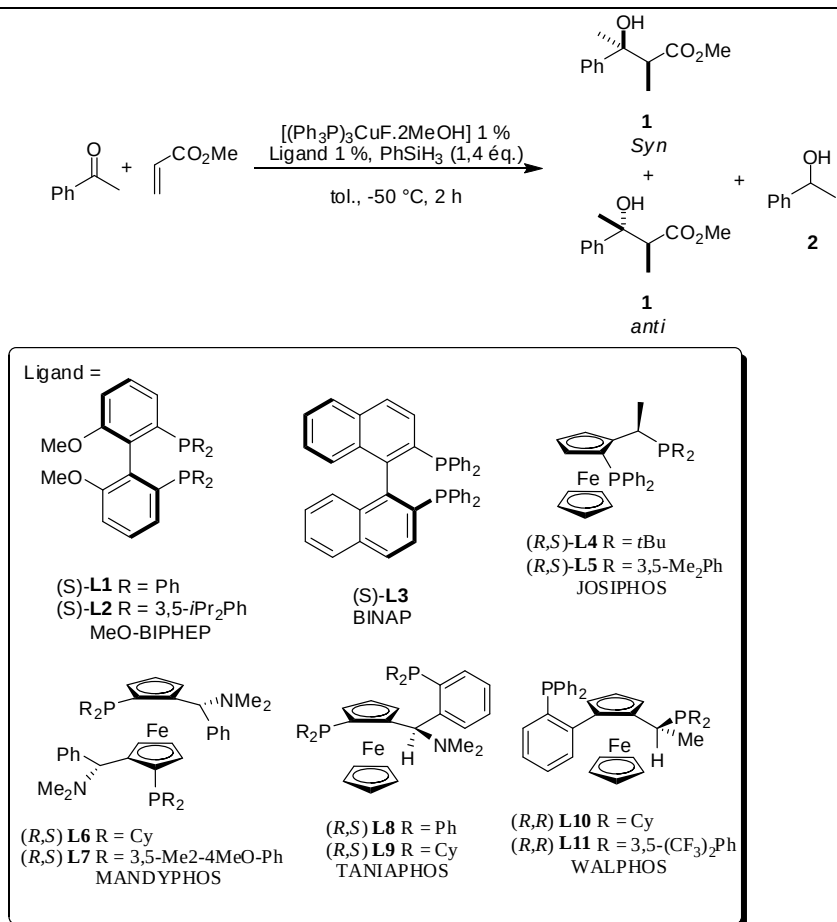


Figure 92

Un criblage de ligands a ensuite été réalisé (Figure 93). Les réactions sont systématiquement achevées en deux heures, avec des conversions de 96 % ou plus. Les chimiosélectivités (calculées avec la formule $(1/(1+2)) \times 100$), sont elles aussi excellentes et supérieures à 98 %. L'isomère *anti* est invariablement majoritaire. Les ligands à atropoisomérisation ont d'abord été examinés (**L1**, **L2** et **L3**). Le passage de **L1** à **L2** se traduit par une amélioration de la diastéréosélectivité, malheureusement au détriment de l'énantiosélectivité sur les deux isomères. L'emploi de la BINAP (**L3**), un ligand usuel, ne permet pas d'améliorer les résultats.

Les réactions aldols réductrices intermoléculaires basées sur des complexes
de cuivre



Ligand	Conversion (%)	Chimiosélectivité (%)	<i>anti/syn</i>	<i>e.e (anti)</i> (%)	<i>e.e (syn)</i> (%)
L1	80	98	59/41	25	55
L2	99	98	78/22	0	2
L3	98	98	54/46	29	52
L4	99	>99	54/46	73	63
L5	98	>99	56/44	40	45
L6	96	98	74/26	16	1
L7	99	>99	77/23	13	35
L8	99	99	76/24	85	94
L9	99	>99	92/8	95	72
L10	99	99	88/12	22	37
L11	99	>99	64/36	4	46

Figure 93

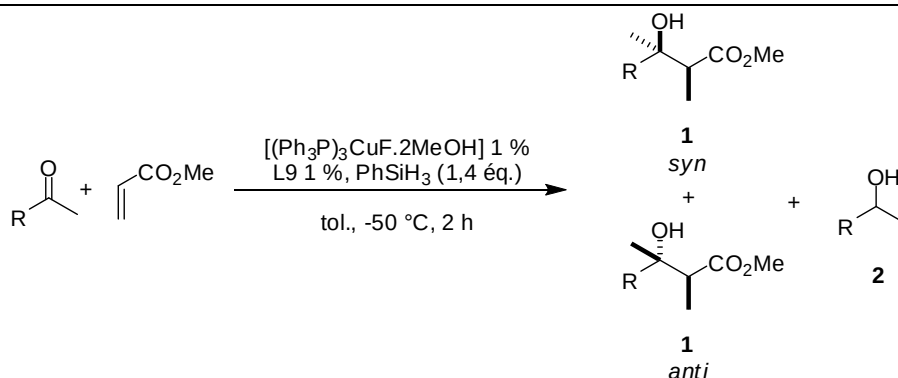
Chapitre 1 : Introduction bibliographique

Les ligands férocéniques ont ensuite été évalués. Ceux de la famille JOSIPHOS (**L4** et **L5**) permettent une augmentation d'énantiosélectivité sur les deux énantiomères, toutefois avec des rapports *anti/syn* modérés.

Les ligands férocéniques présentant une symétrie C_2 de la famille MANDYPHOS (**L6** et **L7**) donnent de bonnes diastéréosélectivités, mais avec des énantiosélectivités décevantes. Les ligands de la famille TANIAPHOS **L8** et **L9** se sont montrés les plus performants. Le ligand **L8** a donné d'excellents excès énantiomériques, toutefois avec une diastéréosélectivité moyenne. La substitution des phényles sur les phosphores par des cyclohexyles, a permis d'obtenir de très bons rapports *anti/syn* tout en augmentant légèrement l'énantiosélectivité sur l'isomère majoritaire. L'utilisation de diphosphines **L10** et **L11** de la famille WALPHOS qui présente le même type de motif s'est néanmoins révélée décevante.

Une étude de l'influence du groupement R a par après été entreprise en vue d'exemplifier la méthodologie (Figure 94). Les résultats présentés ici ne comportent que des cétones méthyliques substituées par un groupement aromatique. Les rendements sont généralement très bons, excepté pour le substrat porteur d'un *para* méthoxy ainsi que le *méta* chloro où une légère diminution est observée. Les chimiosélectivités sont elles aussi excellentes avec des valeurs de l'ordre de 90 % et plus. L'introduction d'un substituant capteur sur le noyau aromatique de l'acétophénone a tendance à diminuer la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité sur l'isomère majoritaire. La substitution par un groupe électrodonneur aboutit à une hausse de la sélectivité *anti/syn*, ainsi que de l'énantiosélectivité sur l'isomère *anti*. L'utilisation de cétones hétéroaromatiques substituées par un thiényle donne d'excellents résultats en termes d'activité et de sélectivité.

Les réactions aldols réductrices intermoléculaires basées sur des complexes
de cuivre



R	Rendement (%)	Chimiosélectivité (%)	e.e (<i>anti</i>) (%)	e.e (<i>syn</i>) (%)
		<i>anti/syn</i>		
<i>p</i> -F-Ph	88	94	91/9	92
<i>p</i> -CF ₃ -Ph	87	89	80/20	83
<i>p</i> -MeO-Ph	31	97	92/8	90
<i>p</i> -Cl-Ph	95	95	86/14	90
<i>m</i> -Cl-Ph	70	89	88/12	82
2-Thiènyle	94	>99	96/4	90
3-Thiènyle	95	>99	95/5	95

Figure 94

Dernièrement, les CLICKFERROPHOS ont été évaluées dans cette réaction.⁶³ Comme présenté à la section précédente, ces analogues des TANIAPHOS ont donné des résultats complémentaires.

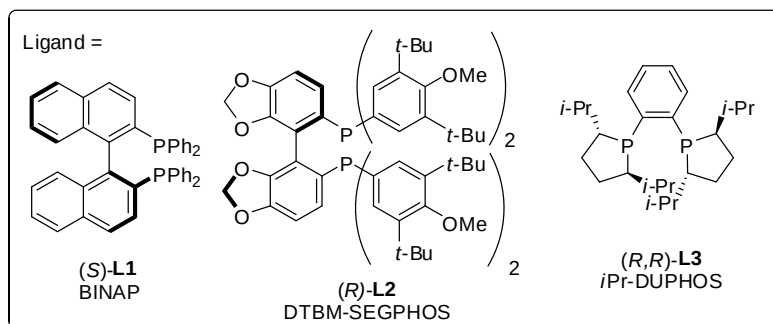
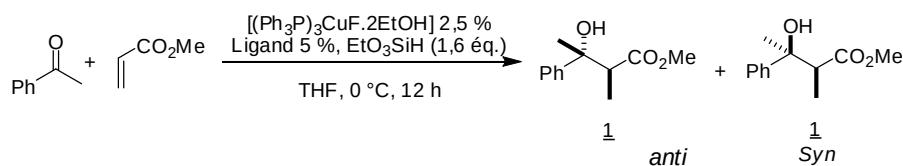
III.5.3.2. Résultats obtenus par Shibasaki

Peu après la soumission de l'article sur les réactions domino intermoléculaires avec des cétones, le laboratoire de Shibasaki a publié des travaux sur le même type de réactions.⁶⁴ Cependant, les résultats sont restés décevants dans la réaction tandem entre l'acrylate de méthyle et l'acétophénone (Figure 95). Cela est dû principalement au manque de diversité dans leur bibliothèque de ligands. En effet, pour leur optimisation,

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

les auteurs n'étaient pas en possession des ligands « magiques » que sont les TANIAPHOS. Ils se sont donc concentrés sur d'autres paramètres comme l'addition lente du silane, l'utilisation de borane, car la chimiosélectivité se révèle plus difficile à contrôler dans leur cas.

Comme les cétones prochirales n'étaient pas de bons substrats pour leur réaction, ils se sont tournés vers l'utilisation de cétone symétrique, afin d'évaluer l'induction chirale sur le centre en α de l'ester (Figure 96). Par ailleurs, l'utilisation de cétones aliphatiques permet de baisser la température à $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Les résultats dans ce cas sont meilleurs avec des excès énantiomériques jusque 80 % avec la 3-pentanone. Cependant, l'extension à d'autres substrats est problématique puisque le dérivé cyclique ne donne qu'une faible énantiosélectivité.



Ligand	Rendement	e.e (anti)		e.e (syn)	Commentaires
	(%)	anti/syn	(%)	(%)	
L1	47	47/53	24	5	-
L1	100	55/45	29	1	addition lente du silane
L1	100	47/53	28	5	pinacol borane au lieu de EtO ₃ SiH
L2	41	44/56	15	27	-
L3	66	71/29	22	7	-

Figure 95

Les réactions aldols réductrices intermoléculaires basées sur des complexes
de cuivre

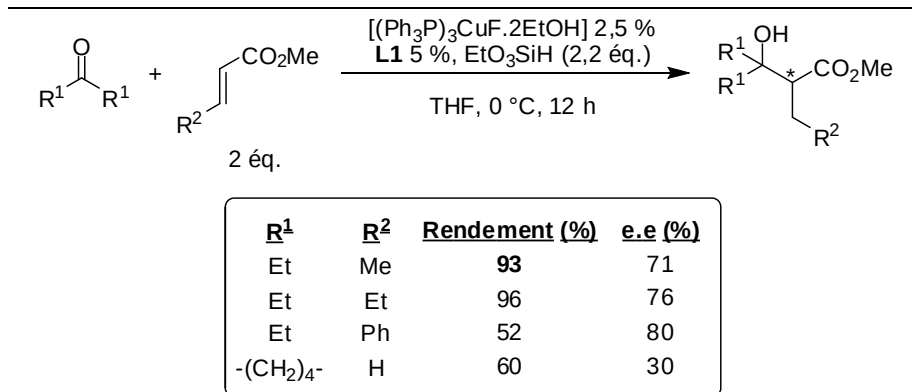


Figure 96

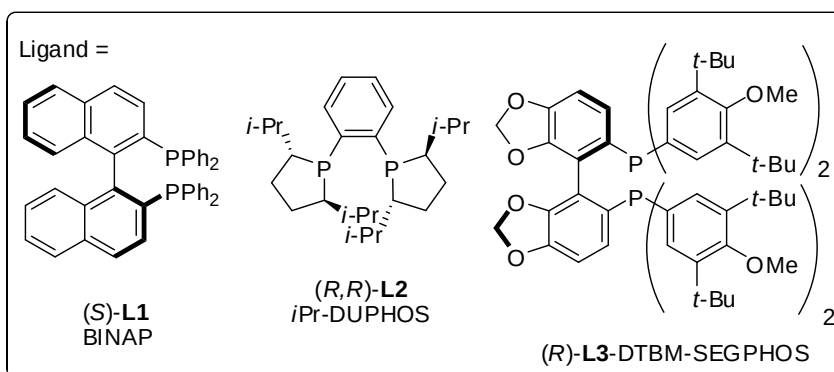
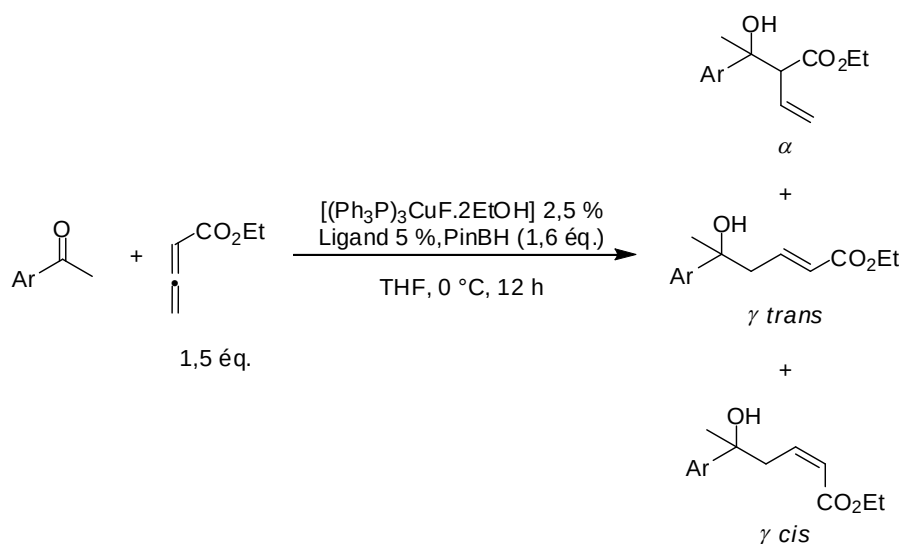
III.5.4. Les réactions entre les allénoates et les cétones

Les résultats n'étant pas au rendez-vous, les mêmes auteurs se sont orientés vers une autre famille de substrat : les allénoates. Non seulement ces substrats présentent un grand intérêt synthétique, mais en plus, ils pouvaient profiter des travaux de Carreira et de Campagne sur les Mukaiyama vinylogues.

Ils ont donc utilisé le système développé avec les acrylates. Ici, le produit de réaction aldol peut être obtenu sous plusieurs formes. Un adduit α obtenu sous forme de diastéréoisomères et un adduit γ avec une géométrie de double liaison *cis* et *trans* ainsi que, à chaque fois, une chiralité. Le triéthoxysilane a du être remplacé par du pinacol borane, car non seulement la réaction est particulièrement lente, mais en plus les produits aldols ne sont isolés qu'avec un rendement de 30 %. Les résultats, bien qu'assez mauvais au niveau de la sélectivité α/γ , ont tout de suite donné d'excellentes énantiosélectivités sur

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

l'adduit γ et l'oléfine est obtenue avec une stéréochimie *cis* (Figure 97). Les autres produits n'ont pas donné d'excès énantiomériques supérieurs à 30 %.

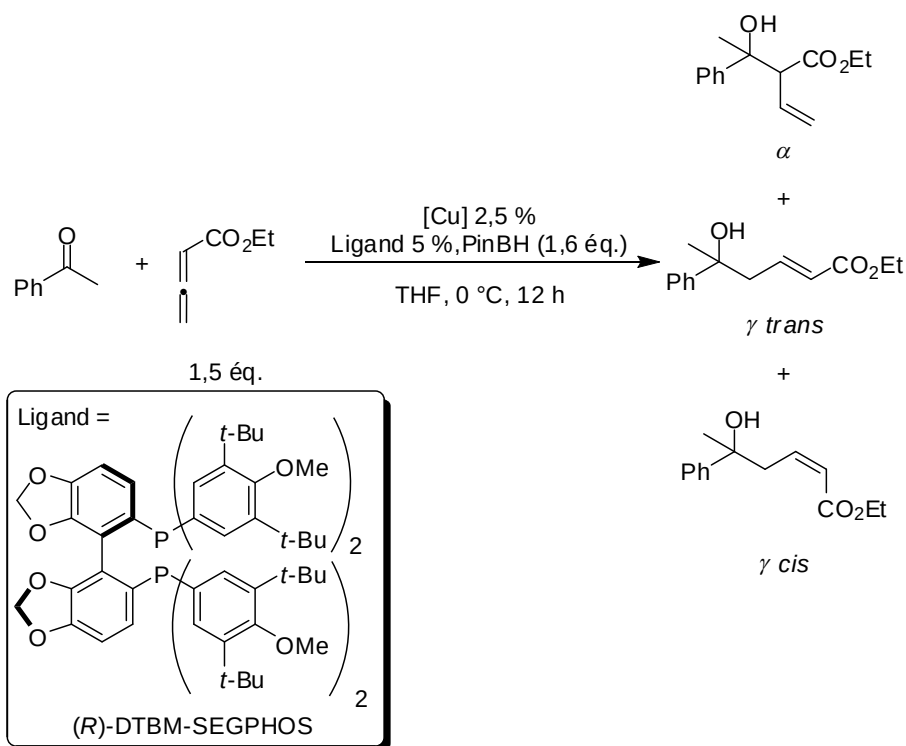


Ar	Ligand	α (r.d.)	γ <i>trans</i>	γ <i>cis</i> (e.e.)
Ph	L1	38 (21/79)	20	24 (98)
Ph	L2	68 (22/78)	8	23 (87)
Ph	L3	22 (10/90)	4	46 (99)
<i>p</i> -Cl-Ph	L3	31 (50/50)	3	33 (98)
<i>p</i> -Me-Ph	L3	16 (25/75)	4	47 (99)

Figure 97

Les réactions aldols réductrices intermoléculaires basées sur des complexes
de cuivre

La substitution de la BINAP par la DUPHOS ne permet d'améliorer que la sélectivité de la géométrie de double liaison. Par contre, la DTBM-SEGPBOS permet d'augmenter sensiblement la sélectivité en faveur du γ *cis*, tout en améliorant la pureté optique. Le système peut être appliqué à deux autres cétones aromatiques sans érosion significative des résultats. Afin d'améliorer les sélectivités, les effets du précurseur métallique et d'additif ont été prospectés (Figure 98).⁶⁵



<u>Sel de cuivre</u>	<u>Additif</u>	<u>α</u>	<u>γ <i>trans</i></u>	<u>γ <i>cis</i> (e.e. %)</u>
$[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{CuF} \cdot 2\text{EtOH}]$	-	22	<4	46 (99)
$\text{CuF}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	-	31	trace	trace
CuOAc	-	18	<3	32 (99)
CuOAc	Ph_3P (7,5 %)	6		60 (99)
CuOAc	Cy_3P (7,5 %)	9		90 (99)
CuOAc	Cy_3P (5 %)	4		96 (99)
CuOAc	Cy_3P (2,5 %)	8		78 (99)

Figure 98

Lorsque l'espèce catalytique est générée de manière réductrice à partir de fluorure de cuivre (II), la réaction n'aboutit qu'à des traces de produit aldol γ . L'utilisation d'acétate de cuivre (I) restaure la formation de produit γ , mais avec une faible sélectivité α/γ . Un effet de la triphénylphosphine a donc été soupçonné. La combinaison CuOAc/ligand/ Ph_3P (1 :2 :3) permet alors d'obtenir une sélectivité γ/α de 10/1. Le passage à une phosphine plus basique améliore le rendement en γ *cis* et il a été trouvé que le rapport idéal cuivre/monophosphine est 1 pour 2.

La généralisation du système a été évaluée et les résultats sont invariablement très bons (Figure 99). Les rendements sont supérieurs à 70 % et les excès énantiomériques supérieurs à 80 %. Diverses cétones méthyliques aromatiques, aliphatiques et α,β insaturées peuvent être engagées.

Les réactions aldols réductrices intermoléculaires basées sur des complexes
de cuivre

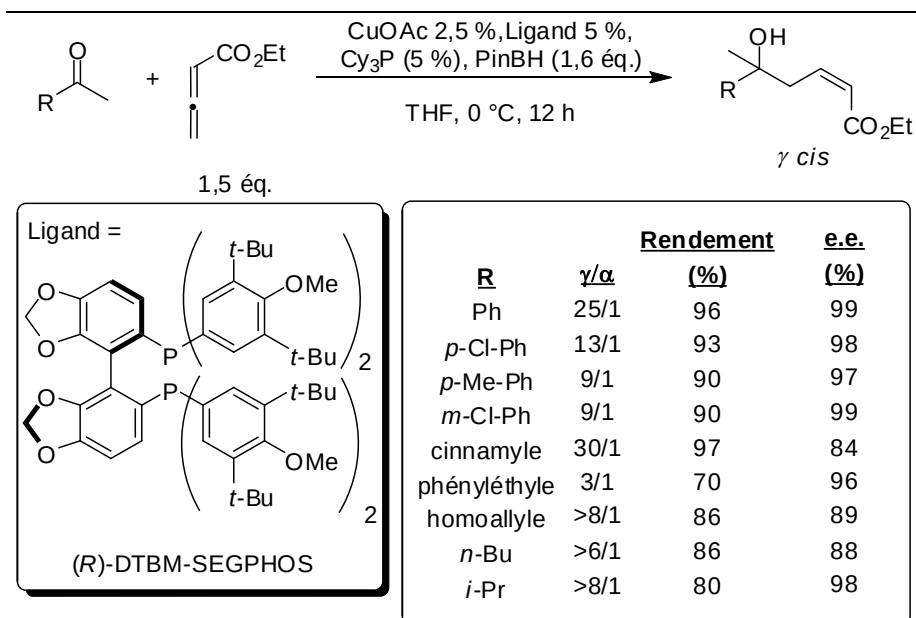


Figure 99

Durant l'optimisation des conditions, il a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 que la s\u00e9lectivit\u00e9 γ/α pouvait \u00eatre compl\u00e8tement invers\u00e9e en utilisant des ligands de type TANIAPHOS et les conditions originales (Figure 100). En passant \u00e0 l'ester m\u00e9thylque, le rapport des diast\u00e9roisom\u00e8res a augment\u00e9, et en modifiant la structure du ligand, l'\u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 a pu \u00eatre am\u00e9lior\u00e9e. De bons rendements ont ensuite \u00e9t\u00e9 obtenus sur divers substrats, avec des diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9s excellentes (7-10/1) et des exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9riques compris entre 67 et 84 %.

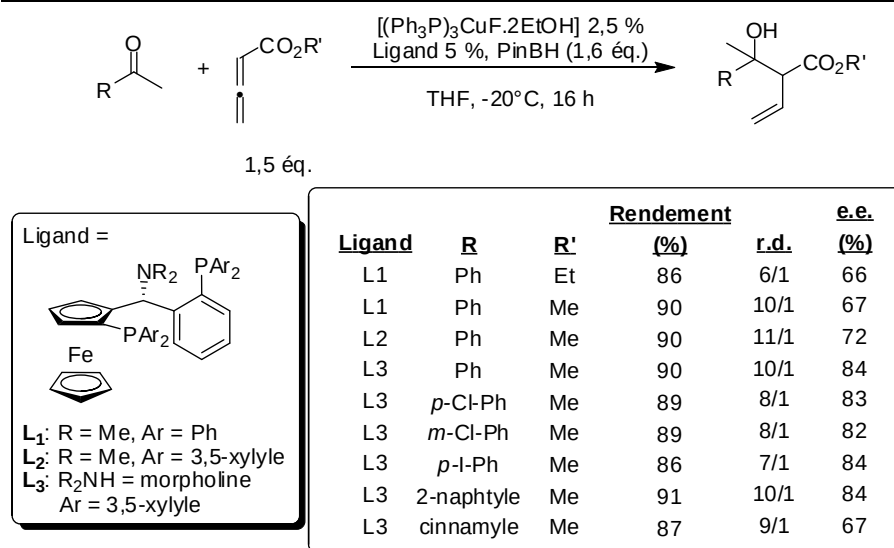


Figure 100

III.5.5. Les réactions entre les acrylates et les cétoimines

La méthodologie fonctionnant de manière admirable avec les cétones, le même laboratoire s'est penché sur les cétoimines. D'excellents résultats avaient préalablement été obtenus en réaction de type Mukaiyama-Mannich.²²

Les premiers développements ont été entrepris sans contrôle de l'énantiosélectivité.⁶⁶ Les imines étant moins réactives que les cétones, elles sont activées par un groupement phosphinoyle. Ce groupement a été sélectionné car il permet d'inhiber la formation d'énamines, qui ne sont pas réactives.

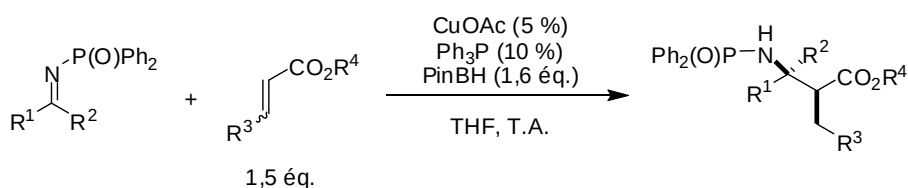
En reprenant un système basé sur l'acétate de cuivre (I) stabilisé par de la triphénylphosphine et en présence de pinacol borane, ils ont obtenu les adduits de Mannich réductrice avec des rendements et des

Les réactions aldols réductrices intermoléculaires basées sur des complexes
de cuivre

diastéréosélectivités excellentes. L'utilisation d'autres sources d'hydrure (EtO₃SiH) de cuivre ainsi que l'utilisation d'additifs n'a pas donné de résultats satisfaisants.

Une exemplification a alors été conduite, et la réaction s'est montrée particulièrement généralisable (Figure 101).

Excepté pour l'imine linéaire aliphatique, les rendements et les diastéréosélectivités sont toujours excellents. Les rendements oscillent entre 73 et 97 % et les rapports diastéréoisomériques entre 2/1 et 99/1. Divers esters α,β -insaturés peuvent même être utilisés, comme le fumarate ou la furanone.



R⁴	R³	R²	R¹	Rendement (%)	r.d.
Et	H	Me	Ph	89	18/1
"	"	"	<i>p</i> -Cl-Ph	92	50/1
"	"	"	<i>p</i> -MeO-Ph	94	16/1
"	"	"	3-Thi\u00e8nyle	84	99/1
"	"	"	<i>i</i> -Pr	85	17/1
"	"	"	1-cyclohex\u00e8nyle	97	6/1
"	"	"	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	77	2/1
"	"	Et	Ph	75	36/1
"	Me	Me	<i>p</i> -Cl-Ph	73	13/1
"	Me	"	<i>i</i> -Pr	85	29/1
" -CH ₂ -	"	"	<i>p</i> -Cl-Ph	86	4/1
Et	CO ₂ Et	"	<i>p</i> -Cl-Ph	90	99/1

Figure 101

Le d\u00e9veloppement d'une version \u00e9nantios\u00e9lective a ensuite suivi ces r\u00e9sultats. Cependant, dans ce cas, la source d'hydrure doit \u00eatre remplac\u00e9e par le tri\u00e9thoxysilane parce que le pinacol borane ne donne pas lieu \u00e0 une

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

énantiodifférenciation. Après optimisation, il est apparu que la température devait être abaissée entre -30 et -50 °C et que le ligand devait être remplacé par la DIFLUORPHOS. De nouveau, la réaction tolère une vaste gamme de substrats, bien que les rendements soient maintenant plus variables, de 47 à 95 %.

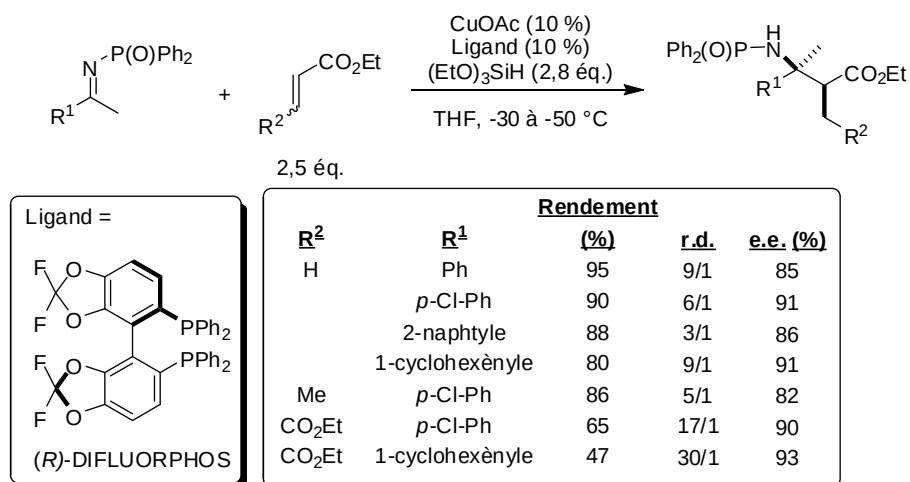


Figure 102

Les diastéréo- et énantiosélectivités sont généralement très bonnes avec des rapports diastéromériques oscillant entre 3 et 30 pour 1 et des e.e. compris entre 80 et 95 %.

Le clivage du groupement phosphinoyl se fait par hydrolyse acide et aucune racémisation ni épimérisation ne sont observées.

IV. Les réductions basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes

IV.1. Introduction

Les carbènes sont des composés qui présentent un carbone divalent neutre qui possède six électrons dans sa couche de valence.⁶⁷ Parmi eux, les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) ont connu un développement exponentiel depuis la synthèse et la caractérisation d'un carbène libre et stable préparé en une étape depuis le sel d'imidazolium correspondant.⁶⁸ Depuis, de nombreuses applications en organocatalyse ont été mises au point mais une application très importante se situe en chimie de coordination. En effet, ces composés utilisés comme ligands présentent des propriétés apparentées à celle des phosphines. Ces carbènes se présentent sous la forme singulet, avec les deux électrons appariés, libérant l'orbitale p du carbone (Figure 103). Cependant, cette orbitale est conjuguée avec les paires libres des azotes adjacents.

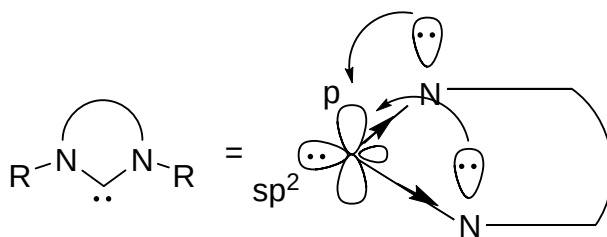


Figure 103

Cela aboutit à des ligands fortement σ donneurs et faiblement π accepteurs. Les complexes résultants sont souvent plus stables, mais aussi souvent plus réactifs que les analogues impliquant des ligands phosphines. La stabilité est en partie expliquée par la minimisation de la dissociation de lien métal ligand. De plus, les paramètres stériques sont très différents, étant donné que

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

les substituents du carbène sont projetés vers le métal, alors que les phosphines les orientent vers l'arrière.⁶⁹

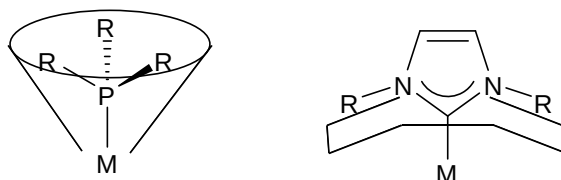


Figure 104

L'un des exemples les plus célèbres de complexes métalliques impliquant un ligand diaminocarbène est le catalyseur de Grubbs de seconde génération (Figure 105).

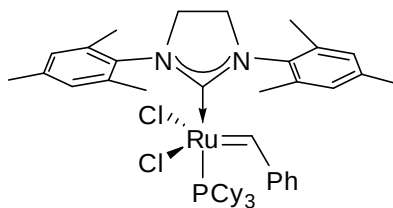


Figure 105

Le remplacement d'une phosphine par un ligand diaminocarbène a amélioré grandement la stabilité du complexe, ce qui a permis son utilisation dans un nombre impressionnant d'applications.

Bien que la première synthèse de complexes cuivre-diaminocarbènes soit ancienne, il aura fallu attendre de nombreuses années pour voir apparaître les premières applications catalytiques, notamment en chimie des hydrures de cuivre.⁷⁰

IV.1.1. Les réductions conjuguées catalysées par des complexes cuivre-diaminocarbènes

IV.1.1.1. Premier système catalytique

L'un des premiers exemples de réaction catalysée par un complexe de cuivre-diaminocarbène est la réduction de composés carbonylés α,β -insaturés.⁷¹ D'abord, le complexe de cuivre a été préparé, isolé et caractérisé (Figure 106).

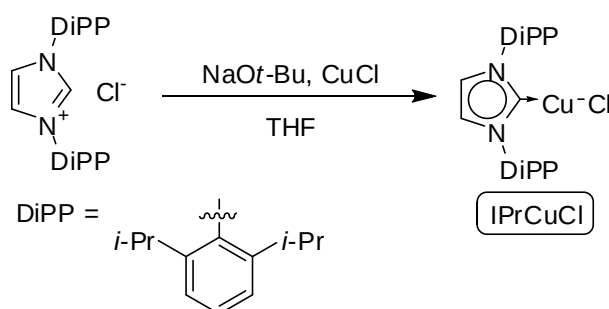


Figure 106

Ce complexe chloré correspondant est stable à l'air et à l'humidité. Les essais de réduction d'énones ont ensuite été conduits, et il en est ressorti que ni le solvant, ni le silane n'ont d'importance significative sur le rendement. Les énoates, cependant, nécessitent l'addition d'un alcool pour que la réaction fonctionne. Cet effet d'accélération de l'alcool est bien connu en chimie des organocuivres, car il facilite la libération du substrat et la régénération du catalyseur.

Le système se montre particulièrement réactif, puisque les taux catalytiques peuvent être descendus bien en dessous des taux usuels avec les complexes cuivre-phosphine.

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

De plus, lors de l'exemplification de substrats, ce système s'est montré capable de réduire facilement des oléfines tetrasubstituées (Figure 107).

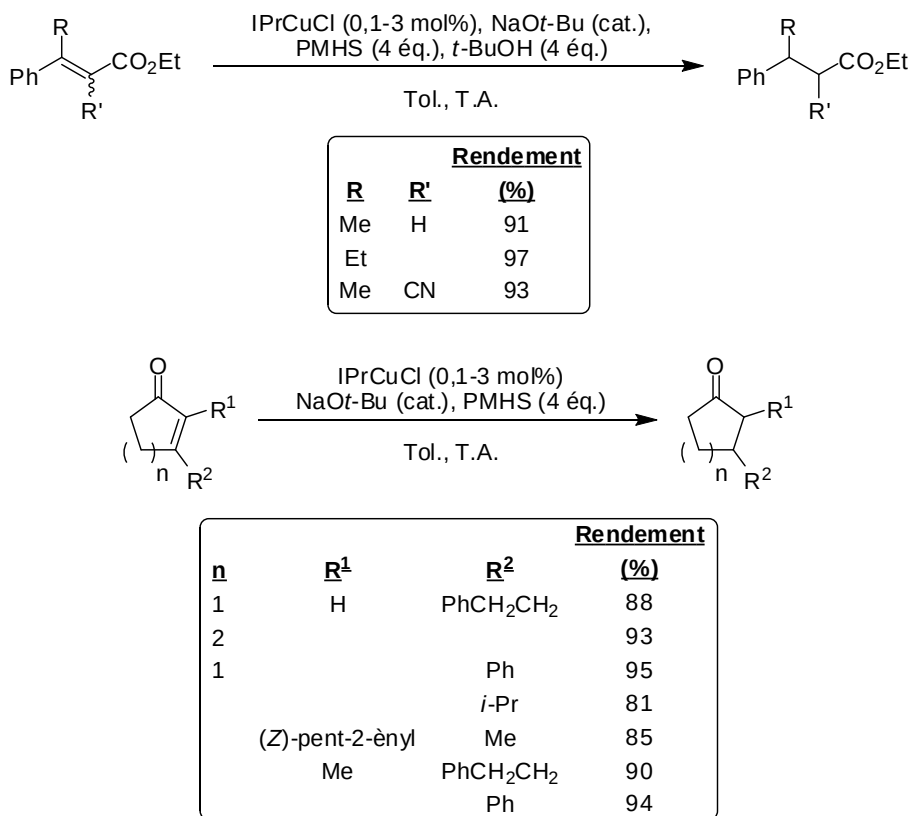


Figure 107

Il est également possible de générer le catalyseur *in situ* à partir du sel d'imidazolium, de chlorure cuivrique et d'un silane (Figure 108).

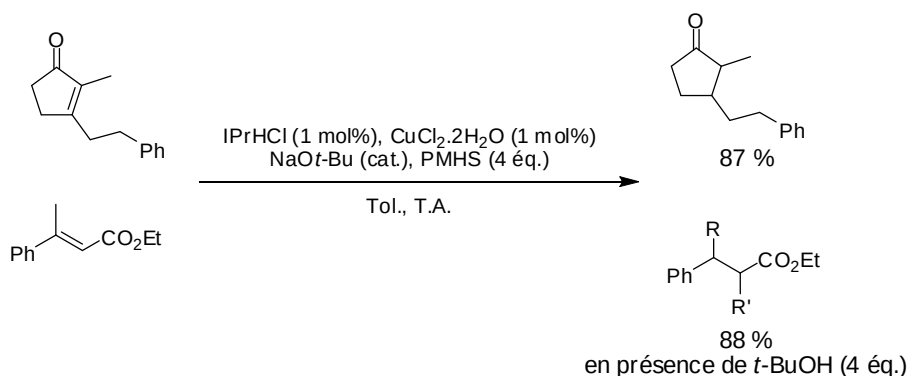


Figure 108

IV.1.1.2. Utilisation de complexes de cuivre(II)

L'utilisation d'un sel de cuivre (II) a ensuite été reprise, mais sous forme de complexe de cuivre(II)-diaminocarbène isolé. L'acétate a remplacé le chlorure afin d'éviter l'utilisation d'une base.⁷² Ce système, comparé au réactif de Stryker, se montre bien plus performant en terme d'activité puisque les temps de réaction peuvent être divisés par 50 sans érosion du rendement.

Appliqué à la réduction de nitriles α,β -insaturés, le système est plus réactif que celui basé sur la XANTPHOS précédemment décrit.⁷³

IV.1.2. Synthèse, caractérisation et réactivité d'un hydruure de cuivre-diaminocarbène

L'hypothèse mécanistique de formation d'un hydruure de cuivre (I) coordonné par un carbène *N*-hétérocyclique a été validée par le groupe de Sadighi.⁷⁴ Le complexe *tert*iobutoxyde-cuivre-carbène a été préparé et soumis à du triéthoxysilane. Des cristaux ont été obtenus, et la structure a pu être déterminée par diffraction des rayons X (Figure 109). L'image montre un

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

dimère de cuivre séparé par une distance de 2,3 Å, ce qui a été attribué à un complexe avec des hydrures pontants. Le spectre R.M.N. montre clairement l'apparition d'un singulet, attribué à l'hydruure de cuivre, à 2,67 ppm. La spectroscopie infrarouge montre une résonance dont la fréquence change par remplacement d'hydrosilane par un deutérosilane. La valeur de la résonance correspond à celle d'hydrures pontants décrits dans la littérature.

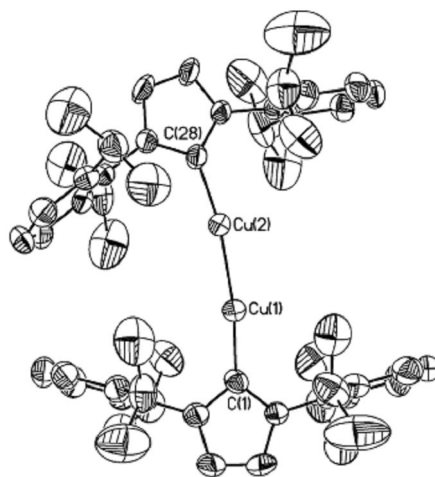


Figure 109

Ce composé peut s'additionner sur un alcyne afin de donner le vinylcuivre correspondant (Figure 110). Ce composé est stable et ne donne pas lieu à une β -élimination d'hydruure, réaction parasite bien connue en chimie du cuivre.

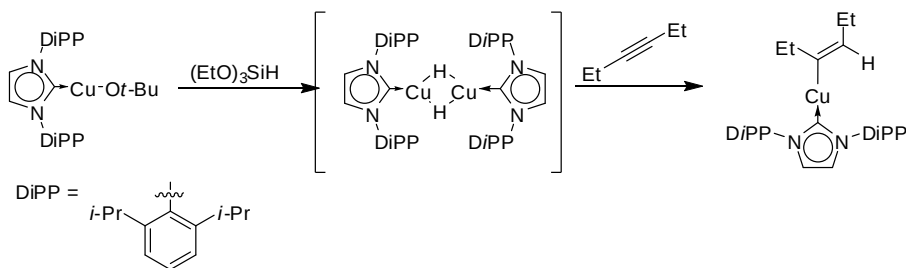


Figure 110

IV.2. Réductions de carbonyles catalysés par des complexes cuivre-diaminocarbènes

IV.2.1.1. Premier système catalytique

Les complexes cuivre-diaminocarbènes ont ensuite été testés en hydrosilylation de carbonyles.⁷⁵

Afin de simplifier la nomenclature des diaminocarbènes, un système d'appellation non-officiel a été développé. Le sigle I (imidazole) désigne le cœur hétéocyclique du ligand. Il est précédé de S (saturé) dans le cas des imidazolidines. Ensuite vient le groupement, avec l'abréviation ou l'acronyme usuel.

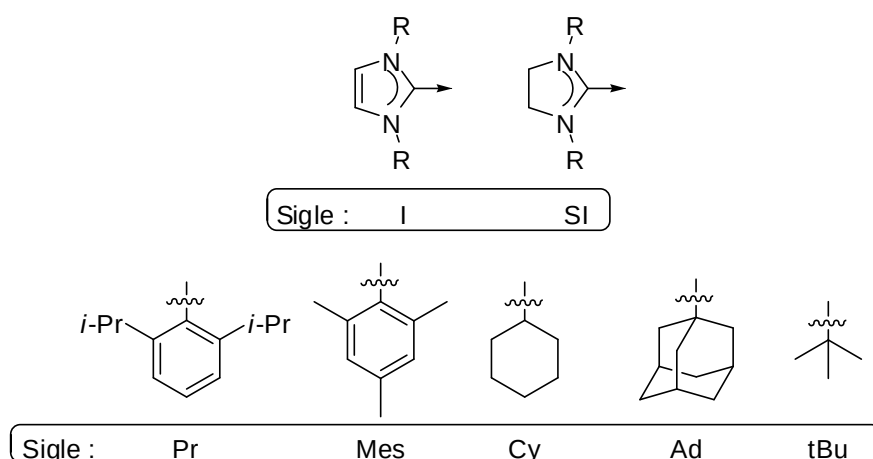


Figure 111

Le modèle choisi pour l'optimisation des paramètres est l'hydrosilylation cyclohexanone par du triéthylsilane (Figure 112). Le catalyseur est généré *in situ* à partir du sel d'imidazolium, de chlorure cuivreux, de *tert*iobutoxyde de sodium en présence d'un excès de silane. Une optimisation de la structure du ligand a été réalisée, et il s'est avéré que c'est l'IPr.HBF₄ qui donnait les meilleurs résultats. Un léger effet de contre-ion a été observé, et cela est attribué à la solubilité du composé dans le toluène.

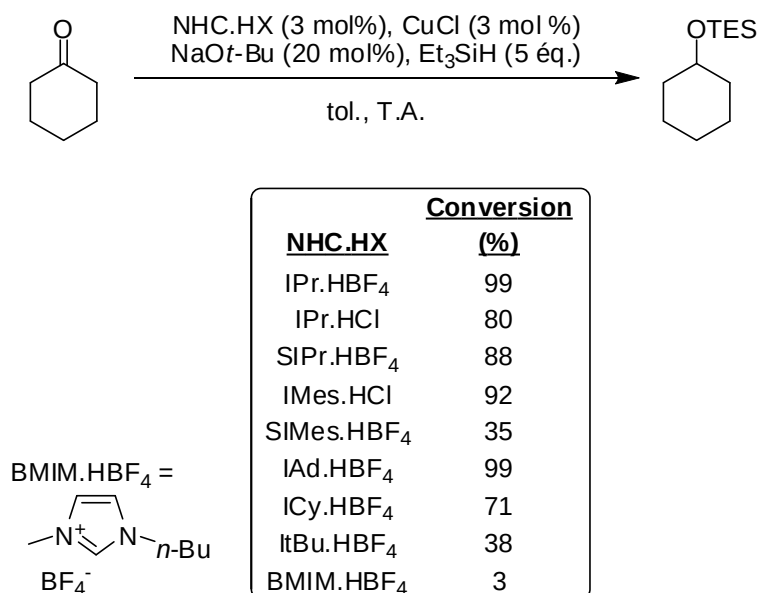


Figure 112

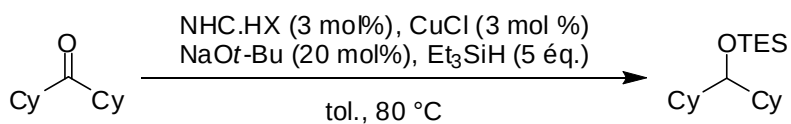
En ayant sélectionné ce ligand, diverses cétones aliphatiques et aromatiques ont été soumises aux conditions réactionnelles.

Le système a ensuite été rendu plus pratique par la synthèse et l'isolement du complexe IPrCuCl. Ce complexe, dont la structure a été déterminée par DRX, est synthétisé de la même manière que le complexe de Buchwald au point IV.1.1.1. Avec ce précatalyseur, les temps réactionnels pour l'hydrosilylation des cétones diminuent.

IV.2.1.2. Applications à l'hydrosilylation de cétones encombrées stériquement

Une seconde génération de catalyseurs a vu le jour pour l'hydrosilylation de cétones plus encombrées stériquement.⁷⁶ Comme le système développé précédemment ne donnait pas entière satisfaction, une nouvelle optimisation a été conduite sur la dicyclohexylcétone. Cependant, pour que la réaction fonctionne, il faut porter le milieu réactionnel à 80 °C.

Les réductions basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes



conversion	
<u>après 1 h</u>	
<u>NHC.HX</u>	<u>(%)</u>
IPr.HBF ₄	20
IPr.HCl	2
SIPr.HBF ₄	0
SIPr.HCl	0
IMes.HCl	82
IMes.HBF ₄	11
SIMes.HBF ₄	30
IAd.HBF ₄	35
IAd.HCl	18
ICy.HBF₄	100
ItBu.HBF ₄	33

Figure 113

Dans ce cas, c'est le ICy.HBF₄ qui donne entière satisfaction, c'est pourquoi le complexe ICyCuCl est utilisé pour l'exemplification. Des cétones très encombrées réagissent en moins de 24 heures dans les conditions réactionnelles pour donner l'éther silylé correspondant (Figure 114). La réaction tolère par ailleurs de nombreux groupements fonctionnels.

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

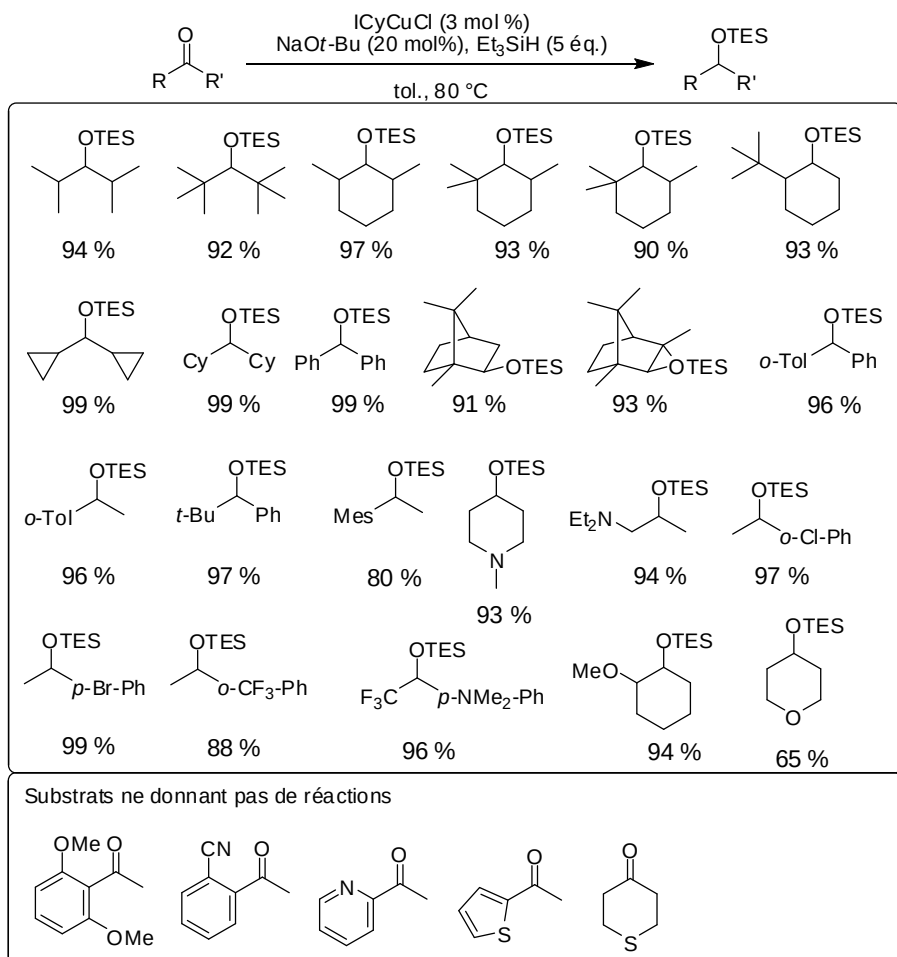


Figure 114

Seuls quelques substrats hétéroaromatiques sont récalcitrants au système catalytique. Toutefois, en remplaçant le ICy par le SIMes, d excellents rendements sont à nouveau observés pour cette réaction (Figure 115).

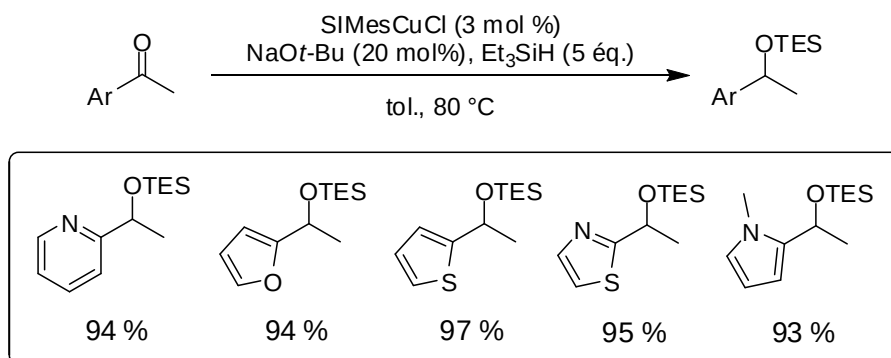


Figure 115

IV.2.1.3. Deuxième génération : les biscarbènes de cuivre cationiques

Des complexes cationiques du cuivre bis-carbène ont ensuite été synthétisés et évalués dans des réactions de réductions de composés carbonylés.⁷⁷ Ces complexes sont préparés à partir de IPr.HCl et du complexe cuivre tetrakis acétonitrile en présence d'une base (Figure 116).

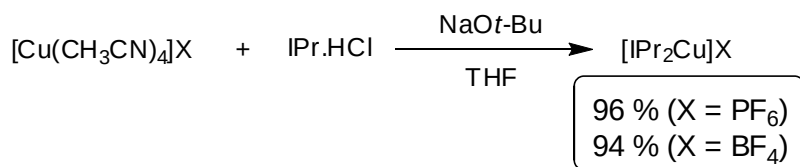


Figure 116

Engagés en réduction de carbonyles, ces complexes se montrent extrêmement actifs, et il est même possible de réduire un ester en éther silylé correspondant (Figure 117).

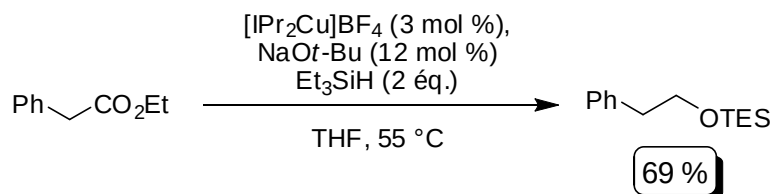


Figure 117

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

Une optimisation a été entreprise afin de déterminer le meilleur complexe pour effectuer ces réactions, et le [ICy₂Cu]BF₄ s'est montré le plus efficace en termes d'activité et d'application de substrat.⁷⁸

Une étude mécanistique par expérience R.M.N. a permis d'élucider le mécanisme réactionnel. Il a été prouvé que la base oxygénée déplace un ligand carbène afin de générer le complexe hétéroleptique, qui réagit alors avec le silane pour former l'hydruire de cuivre. Cet équilibre est largement influencé par la nature du contre-ion, expliquant les effets observés sur l'activité.

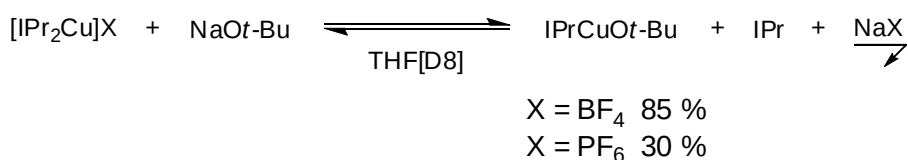


Figure 118

V. Réactions de diborations et disilylations catalysées par des complexes de cuivre

V.1.1. Introduction

Les organobores et organosilicium sont des composés très polyvalents en synthèse organique.⁷⁹ Cela s'explique, au moins en partie, par une combinaison entre accessibilité, stabilité et réactivité. En effet, de nombreuses méthodes existent pour les préparer et ils sont généralement stables à l'air. Ils peuvent en outre subir une vaste gamme de transformations différentes dont la formation de liaisons carbone-carbone. De plus, ils ont un impact bénin sur l'homme et l'environnement. Cela explique que de nombreuses recherches sont encore entreprises pour de nouvelles méthodologies de synthèse de ces produits.

V.2. Les diborations catalysées par des métaux de transition

Une méthode attractive pour la synthèse de composés borés est la diboration de liaisons multiples. La réaction entre un bisboronate et une oléfine riche en électrons peut être catalysée par divers métaux de transition comme le palladium, le platine, l'or, le rhodium, l'argent et le nickel. Des versions énantiosélectives ont même vu le jour. Les réactions avec les oléfines électrodéficientes sont, elles, opérées avec le platine, le rhodium, le nickel et le cuivre. Bien que les autres métaux donnent d'excellents résultats, c'est cependant le cuivre qui s'est révélé le plus prometteur au vu du nombre de publications sorties sur le sujet.

V.3. Additions conjuguées de bisboronates catalysées par des complexes de cuivre

V.3.1. Première génération de systèmes catalytiques

V.3.1.1. Le système de Hosomi

Le premier exemple d'additions conjuguées de bisboronate catalysées par des complexes de cuivre a été rapporté par Hosomi.⁸⁰ D'abord, la réaction entre le bis(pinacolato)dibore et la chalcone, en présence d'une quantité catalytique de triflate de cuivre (I) a été examinée (Figure 119). Cependant, aucune conversion n'est observée en absence de tributylphosphine où un rendement presque quantitatif est obtenu. Le remplacement par de la triphénylphosphine aboutit à une baisse sévère d'activité, tout comme l'utilisation de diphosphine. Le remplacement de la DMF par des solvants moins polaires se traduit généralement par une diminution d'activité. Par ailleurs, le triflate de cuivre peut être remplacé par le chlorure cuivreux, qui présente l'avantage de pouvoir être manipulé à l'air.

Plusieurs énonés cycliques et linéaires différentes peuvent être soumises à ces conditions réactionnelles afin de donner l'ester boronique correspondant (Figure 119). Seul le substrat le plus encombré n'a pas donné de résultats satisfaisants.

Réactions de diborations et disilylations catalysées par des complexes de cuivre

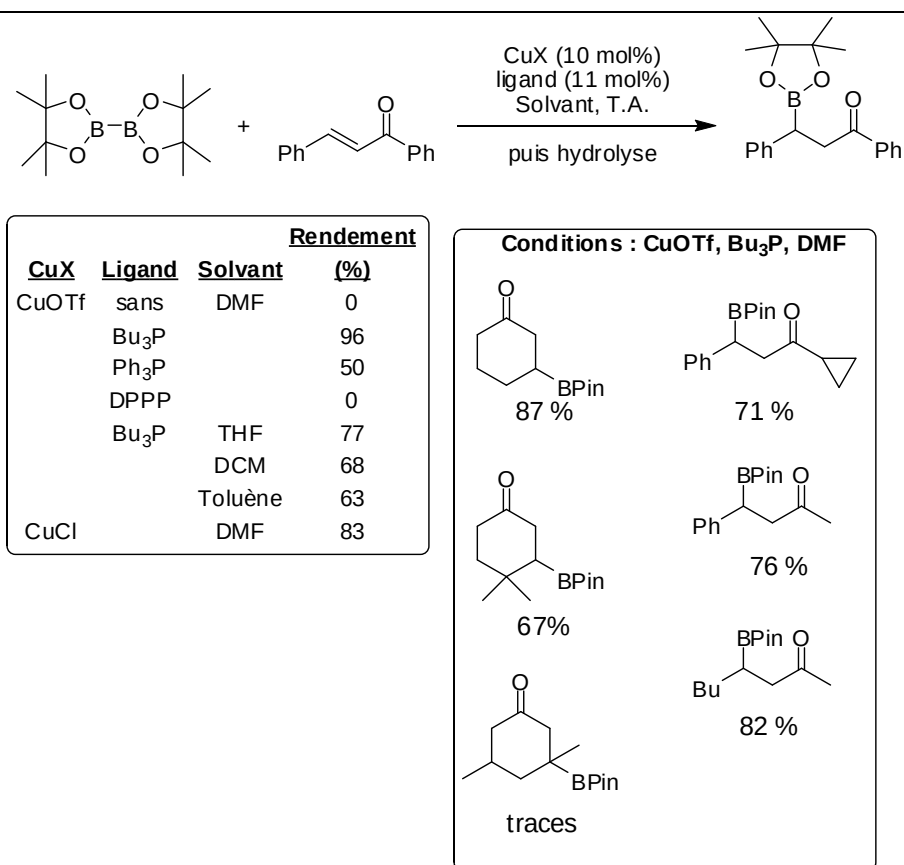


Figure 119

V.3.1.2. Le système de Miyaura

De manière quasi simultanée, un système analogue a été décrit par Miyaura.⁸¹ Cependant, le système est ici utilisé avec une quantité stœchiométrique de cuivre, bien qu'une version catalytique ait été testée avec succès. L'espèce active supposée borylcuivre est générée à partir du bisboronate, de chlorure de cuivre (I) et d'acétate de potassium dans un solvant polaire. L'addition de chlorure de lithium améliore généralement les

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

rendements de 5 à 10 %. Dans ces conditions, divers accepteurs de Michael mènent aux boronates correspondants (Figure 120).

Il est intéressant de noter que les alcynes terminaux réagissent dans ces conditions réactionnelles pour donner le vinylboronate. Étonnamment, l'isomère interne (int) est majoritaire avec le 1-décyne (Figure 121).

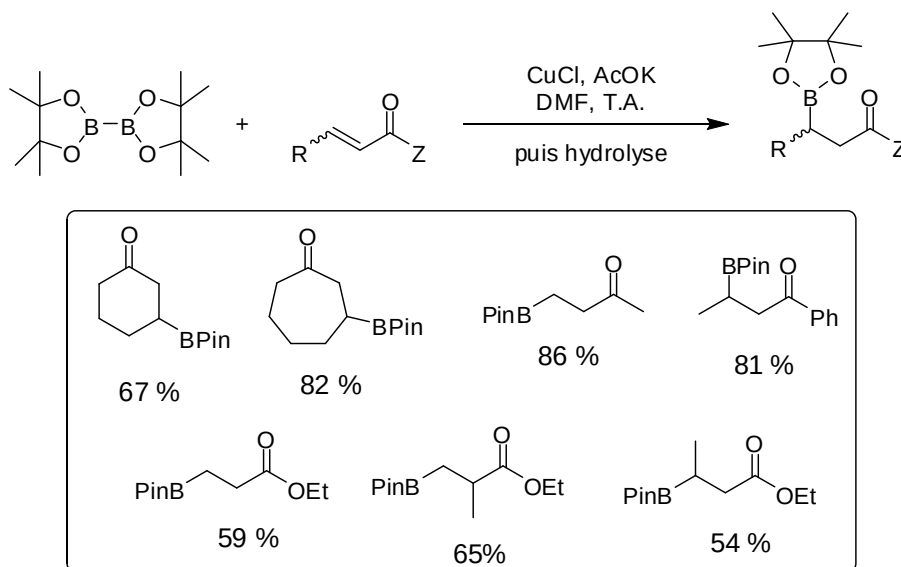
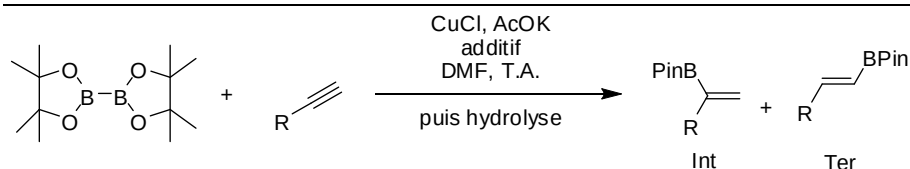


Figure 120

Divers additifs ont été étudiés, et la régiosélectivité peut être inversée en faveur de l'isomère terminal (ter) par addition de trialkylphosphine.

Néanmoins, la réaction est très spécifique vis-à-vis des substrats, et lorsque le substituant de l'alcyne change, des sélectivités différentes apparaissent. Les additifs ont toujours une grande influence sur les résultats, mais tantôt favorisent l'isomère interne, tantôt le terminal. Ainsi, le phénylacétylène donne toujours majoritairement le boronate vinylique terminal.

Réactions de diborations et disilylations catalysées par des complexes de
cuivre



R = $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$		
Rendement		
Additif	(%)	Int/Ter
-	63	92/8
LiCl	90	91/9
P(OPh) ₃	57	79/21
PPh ₃	66	69/31
PBu ₃	69	34/66
P(<i>i</i> -Pr) ₃	66	31/69
P(<i>t</i> -Bu) ₃	81	54/46

R = CH ₂ OTBS		
Rendement		
Additif	(%)	Int/Ter
LiCl	77	50/50
PBu ₃	66	63/37
P(<i>i</i> -Pr) ₃	67	71/29
P(<i>t</i> -Bu) ₃	62	91/9

R = <i>t</i> -Bu		
Rendement		
Additif	(%)	Int/Ter
LiCl	45	43/57
PBu ₃	45	15/85
P(<i>i</i> -Pr) ₃	54	9/91
P(<i>t</i> -Bu) ₃	40	24/76

R = Ph		
Rendement		
Additif	(%)	Int/Ter
LiCl	38	38/62
PBu ₃	56	1/99
P(<i>i</i> -Pr) ₃	45	16/84
P(<i>t</i> -Bu) ₃	80	28/72

Figure 121

V.3.2. Deuxième génération : addition d'alcool

V.3.2.1. Applications aux liaisons doubles

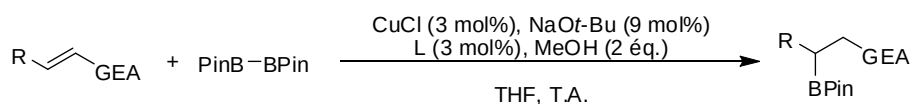
Plusieurs années après, l'effet d'accélération par des alcools a été étudié dans le laboratoire du Professeur Yun.⁸² En utilisant le même système développé pour la réduction de nitriles α,β -insaturés en diboration, les résultats se sont révélés médiocres. Un ajustement des conditions et surtout

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

l'addition de méthanol permet d'obtenir une excellente activité pour ce type de réactions.

Une vaste gamme de substrats peut être soumise aux conditions optimisées (Figure 122). Les énoates aliphatiques et aromatiques donnent d'excellents rendements, tout comme les énonés. La très encombrée 3-méthylcyclohexénone aboutit même à un rendement de 90 %. La réaction fonctionne aussi admirablement bien avec des nitriles et même des phosphonates α,β -insaturés.

Un exemple en version asymétrique a même été décrit.



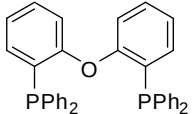
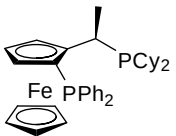
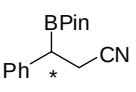
L =		<u>Rendement</u>	
	<u>R</u>	<u>GEA</u>	<u>(%)</u>
 DPEphos	H	CO ₂ Et	98
	Me		95
	Ph		91
	<i>p</i> -MeO-Ph		98
	<i>p</i> -Cl-Ph		93
	Ph	C(O)Me	95
	3-méthyl-2-cyclohexénone		90
	Ph	CN	95
	Ph	P(O)OEt ₂	91
 (<i>R,S</i>)-JOSIPHOS		 84 %, 82 % e.e. après oxydation	

Figure 122

Des calculs par DFT ont été entrepris afin de mieux comprendre ces réactions.⁸³ Cependant, une simplification trop importante du modèle le rend peu efficace pour rendre compte de la réalité.

V.3.2.2. Applications aux liaisons triples

Le système développé précédemment a ensuite été étendu aux alcynes activés.⁸⁴ Le ligand utilisé dans ce cas est la Xantphos, un analogue plus rigide de la DPEphos (Figure 123). Dans tous les cas, le produit d'hydroboration *syn* est obtenu, avec addition du bore en β du groupement capteur. La réaction est généralisable à divers types d'alcynes substitués par un hydrogène, des groupements aliphatiques. La réaction fonctionne même avec le phénylacétylène, le phényle étant suffisant pour activer le substrat.

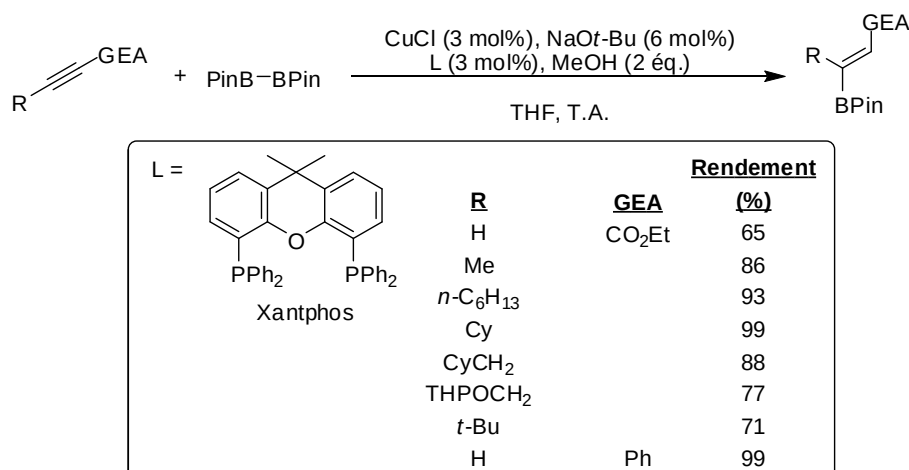


Figure 123

V.4. Versions énantiosélectives

De nombreuses versions énantiosélectives ont vu le jour. Le premier exemple a été abordé au point V.3.2 avec l'addition sur un nitrile α,β -insaturé. Peu après, le système a été optimisé pour différents nitriles mais aussi pour les esters (Figure 124).⁸⁵ Les rendements sont très bons et les excès énantiomériques compris entre 80 et 95 %.

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

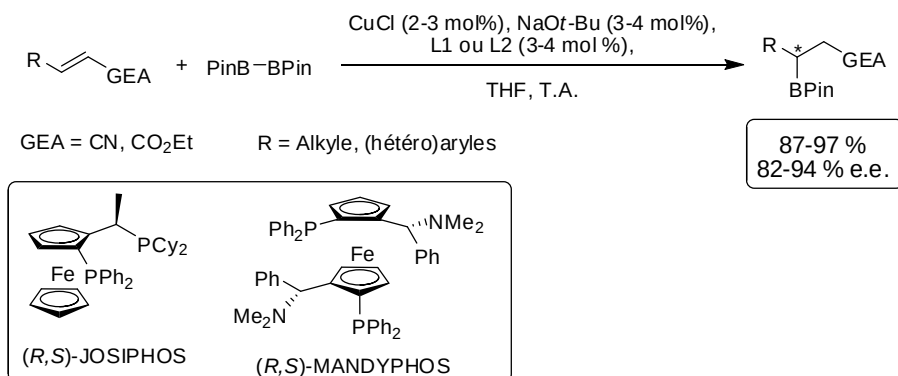


Figure 124

Ce système catalytique a aussi été appliqué aux amides avec succès.⁸⁶

Dernièrement, le système catalytique a été testé avec une nouvelle famille de ligands N-P⁸⁷ et diaminocarbènes, mais sans amélioration d'énantiosélectivité (Figure 125).⁸⁸

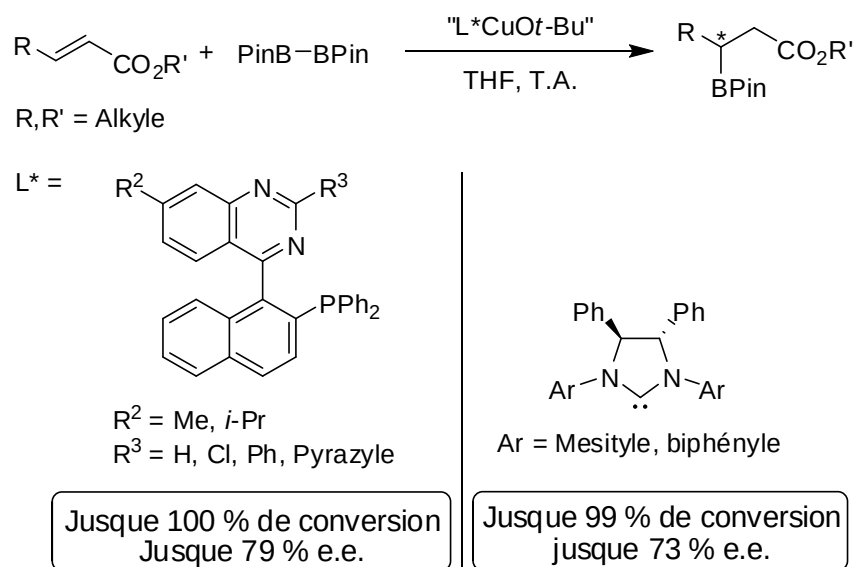


Figure 125

Réactions de diborations et disilylations catalysées par des complexes de cuivre

Des versions pour la diboration asymétrique d'énones linéaires (Figure 126),⁸⁹ ont également été développées. Les conditions pour les substrats acycliques sont analogues à celles développées pour les nitriles et les esters.

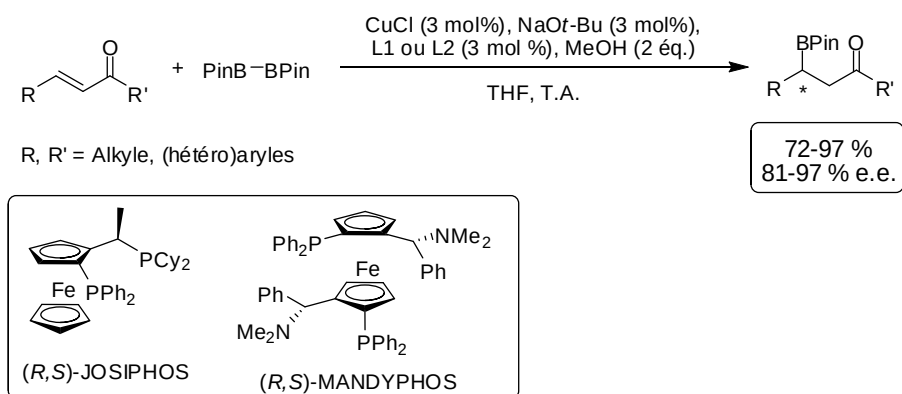


Figure 126

V.4.1. Application aux substitutions allyliques

Les diborations catalysées par le cuivre ont aussi été appliquées aux substitutions de carbonates allyliques (Figure 127).

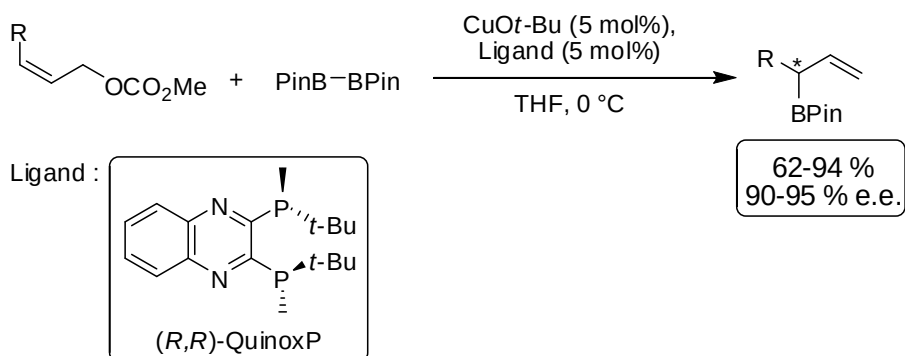


Figure 127

Après une version racémique,⁹⁰ une version énantiosélective basée sur des ligands à phosphores stéréogéniques a vu le jour avec d'excellents résultats.⁹¹ La principale limitation est l'utilisation d'oléfines disubstituées de configuration Z.

V.5. Diborations catalysées par des complexes cuivre-diaminocarbènes

Les ligands diaminocarbènes abordés au point IV.1 possèdent des propriétés particulières qui induisent des réactivités intéressantes aux complexes dans lesquels ils sont incorporés.

Les complexes diaminocarbènes de cuivre ont été largement étudiés dans la littérature, toutefois, ce n'est que récemment qu'ils ont été appliqués aux diborations. Dans un premier temps, l'intérêt est structural. En effet, ces ligands donnent généralement peu d'échanges de ligand et aboutissent de plus à la formation d'espèces discrètes plutôt que polymériques. C'est pourquoi, il a été possible d'isoler et de caractériser un complexe diaminocarbène-cuivre-bore (Figure 128).⁹² Ce complexe peut réagir avec un aldéhyde⁹³ ou une imine⁹⁴ et donner le produit de diboration correspondant. Ces composés réagissent aussi avec des oléfines non activées, contrairement aux complexes cuivre-phosphines.⁹⁵

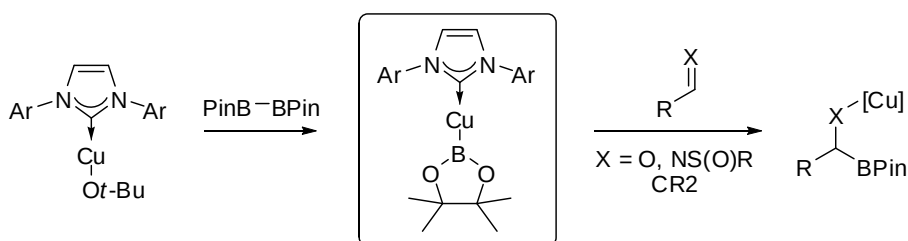


Figure 128

Des calculs par DFT ont par ailleurs été réalisés pour cette réaction,⁹⁶ et une version énantiosélective a même vu le jour (Figure 129).⁹⁷

Réactions de diborations et disilylations catalysées par des complexes de cuivre

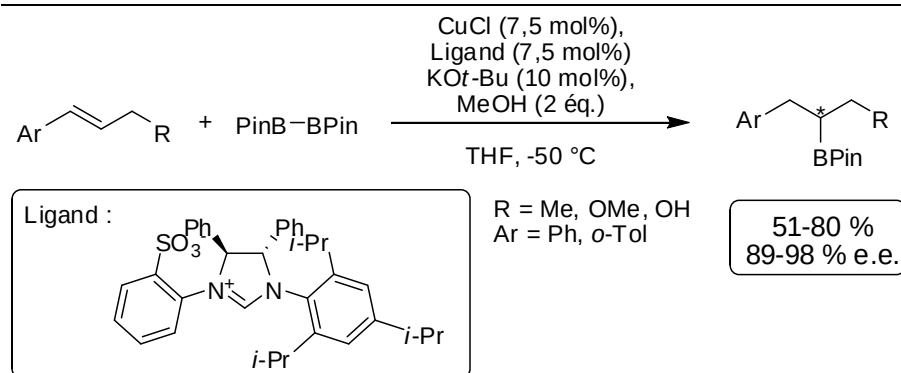


Figure 129

V.5.1. Derniers développements

Récemment, une version catalytique de borylation conjuguée basée sur des diaminocarbènes est apparue. Dans ce cas, il a été montré que l'addition d'alcools n'est pas nécessaire.⁹⁸ En effet, en soumettant des énone trisubstituées à des conditions similaires à celles développées précédemment, d'excellents rendements sont obtenus sans addition de méthanol.

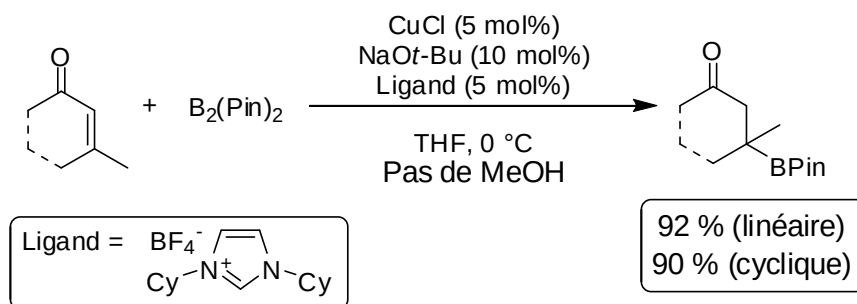


Figure 130

De plus, il s'est avéré que la réaction fonctionne sans cuivre, en passant par un chemin mécanistique différent. Au lieu de transférer le bore sur le cuivre, puis que le complexe cuivre-bore procède à l'addition conjuguée, le

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

diaminocarbone réagit directement avec le bisboronate. Le nouveau composé réagit alors avec l'accepteur de Michael afin de donner le produit désiré.

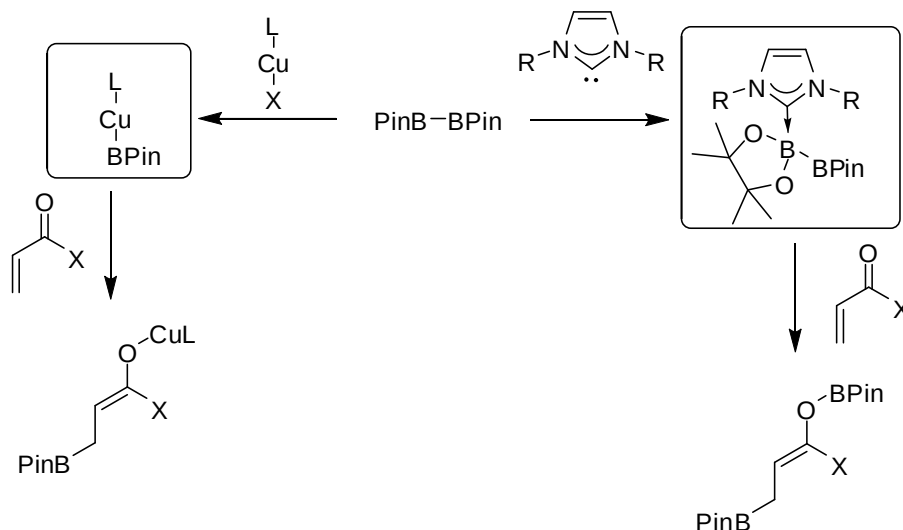


Figure 131

Ce nouveau système organocatalysé se montre plus efficace que le système impliquant du cuivre. Au niveau de l'activité, des oléfines plus encombrées peuvent être utilisées et au niveau de la sélectivité, ce système tolère plus de groupes fonctionnels.

Enfin, un exemple en réaction tandem borylation conjuguée-aldolisation a été réalisé, avec un contrôle de la stéréochimie relative sur trois centres stéréogéniques (Figure 132).

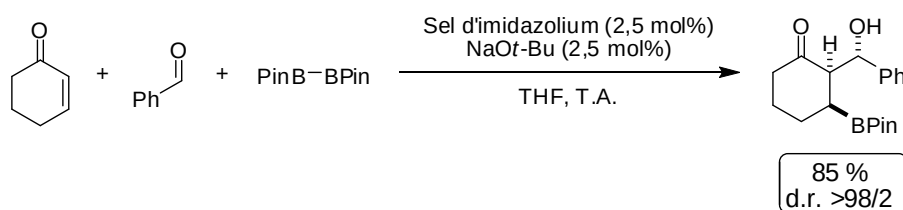


Figure 132

V.6. Les disilylations d'oléfines électrodéficientes catalysées par le cuivre (I)

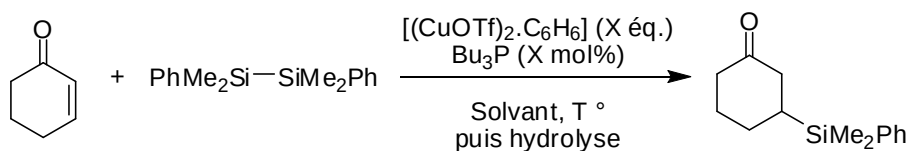
Bien que de nombreuses méthodes existent pour additionner un groupement silylé de manière conjuguée, elles présentent souvent de fortes limitations. Elles se basent pour la plupart sur l'utilisation de réactifs de types silyl-lithium, magnésium, cuprate ou zincate. Le premier désavantage est la faible compatibilité fonctionnelle de ce genre de réactifs. De plus, ils sont très réactifs, et doivent par conséquent être manipulés et stockés sous atmosphère inerte. Enfin, leur stabilité n'est pas toujours élevée, et ils doivent généralement être préparés peu avant leur utilisation. C'est pourquoi, il est intéressant de se tourner vers des composés plus stables, faciles de préparation et stockable sur de longues périodes de temps. C'est ainsi que sont apparus des équivalents de silyle nucléophile, comme les disilanes et plus tard, les borosilanes. Ces composés connaissent de nombreuses utilisations, entre autres les réactions catalysées par des métaux de transition. Ceux-ci peuvent être du nickel, du palladium, du platine ou du rhodium. Cependant, ces métaux sont précieux et sont potentiellement délétères pour l'homme et l'environnement. C'est pourquoi l'utilisation de métaux comme le cuivre apparaît comme une alternative intéressante.

V.6.1. Disilylations d'énones

Le premier système examiné consiste en l'utilisation de triflate de cuivre (I) en quantité stœchiométrique en présence d'un disilane, de cyclohexènone, dans le DMI (1,3-diméthylimidazolidinone) (Figure 133).⁹⁹ Le rendement est légèrement amélioré en utilisant une quantité catalytique de cuivre, tout en portant le système à 100 °C. La substitution du solvant par la diglyme

Chapitre 1 : Introduction bibliographique

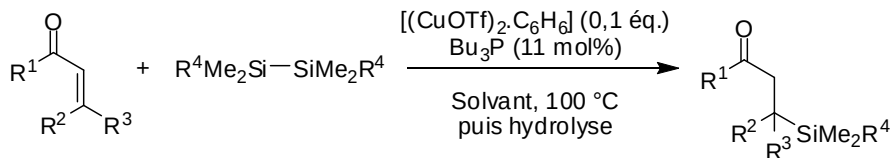
n'améliore pas les résultats. Par contre, la DMF augmente l'activité du système et le rendement.



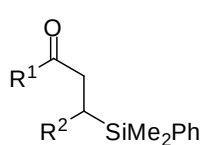
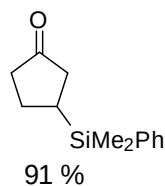
<u>Cu (I)</u> <u>(éq.)</u>	<u>Bu₃P</u> <u>(mol %)</u>	<u>Solvant</u>	<u>T°</u>	<u>Rendement</u> <u>(%)</u>
1	-	DMI	T.A.	20
0,1	-		100	33
	11			88
		DMF		91
		Diglyme		77

Figure 133

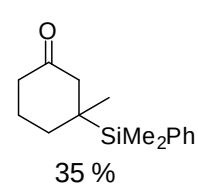
Dans ces conditions, de nombreuses énones linéaires aliphatiques et aromatiques, et cycliques peuvent être silylées (Figure 134).



Solvant = DMF



<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>Rdmt (%)</u>
Me	Ph	95
Ph	Ph	92
Me	<i>n</i> -Bu	84
H	Ph	79



Solvant = DMI

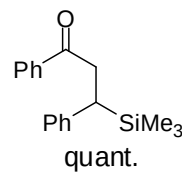
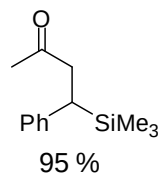
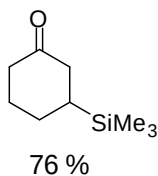
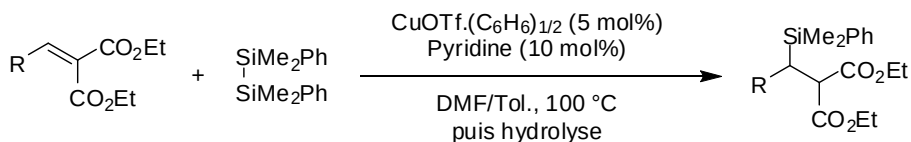


Figure 134

La présence d'un groupement en β de la cétone ralentit considérablement la réaction. L'introduction d'un groupement triméthylsilyle nécessite à nouveau le recours au DMI.

V.6.2. Disilylations d'alkylidènes malonates

L'extension aux alkylidènes malonates a été accomplie avec un léger ajustement des conditions.¹⁰⁰ Il faut remplacer la phosphine par de la pyridine et utiliser la DMF en combinaison avec le toluène. Dans ces conditions, de nombreux substrats différents peuvent être engagés, et les produits de silylation sont isolés avec des rendements généralement bons (Figure 135). Le système est néanmoins inhibé par la présence d'un nitro, et donne des rendements réduits avec des chaînes aliphatiques.



R	Rendement (%)	R	Rendement (%)
Ph	67	1-naphtyle	84
<i>p</i> -Cl-Ph	87	2-naphtyle	84
<i>p</i> -F-Ph	53	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	60
<i>p</i> -NO ₂ -Ph	0	PhCH ₂ CH ₂	37
2-furyle	80	Me	40
<i>p</i> -OMe-Ph	67	NHC(O)CF ₃	57
<i>o</i> -OMe-Ph	64	CO ₂ Et	dégradation

Figure 135

VI. Conclusions

Durant la première partie de l'introduction bibliographique, nous avons vu qu'une stratégie diamétralement différente pouvait être utilisée lors des réactions de Mukaiyama aldol. Plutôt que d'activer l'électrophile, les complexes de cuivre sont capables d'activer l'éther silylé afin de donner un énolate de cuivre particulièrement réactif et sélectif. Divers développements ont été réalisés, d'abord sur les réactions de Mukaiyama vinylogues avec des aldéhydes puis avec des cétones. Des versions énantiosélectives ont vu le jour, et le système a été étendu aux éthers d'énol dérivés d'esters et de nitriles. Des méthodes sans pré-activation du nucléophile ont ensuite été développées avec des nitriles aliphatiques puis allyliques. Par ailleurs, l'utilisation de ce type de système a été étendue aux additions sur des cétoimines.

Par ailleurs, les hydrures de cuivre sont connus depuis longtemps pour la réduction chimiosélective d'oléfines électrodéficientes, mais aussi de cétones et d'imines activées. Des versions énantiosélective ont été mises au point, et l'énolate de cuivre généré durant la réaction a été valorisé, d'abord dans des processus séquentiels puis tandems. Les premiers travaux ont été obtenus sur des versions intramoléculaires racémiques. De nombreuses combinaisons entre des oléfines activées et des électrophiles ont été essayées avec succès et à nouveau, des versions énantiosélectives ont été développées. Des réactions intermoléculaires énantiosélectives ont été aussi étudiées avec des aldéhydes, des cétones et des cétoimines comme électrophile. Cependant, l'accepteur de Michael est ici toujours un énoate.

Par ailleurs, le remplacement du ligand phosphoré par un diaminocarbène aboutit à des hydrures de cuivre particulièrement actifs pour la réduction de substrats encombrés.

Les complexes de cuivre (I) se sont révélés aussi capables de procéder à l'addition conjuguée de groupements borylés. D'abord, l'activité du système a été améliorée, puis, elle a été étendue à divers alcènes et alcynes activés par différents groupements électroattracteurs. Les ligands diaminocarbènes ont à nouveau été appliqués avec succès dans cette réaction. Des versions énantiosélectives ont ensuite été mises au point ainsi qu'une réaction tandem basée sur un système sans cuivre.

L'addition de composés disilylés catalysée par des complexes de cuivre (I) a aussi été mise au point, toutefois avec moins de succès. Les conditions opératoires sont dures, la généralité de substrat, faible et aucune version énantiosélective n'a encore vu le jour.

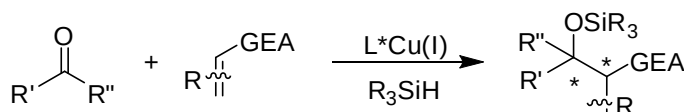
Objectifs de la thèse

Objectifs de la thèse

Notre laboratoire a acquis une bonne expérience en ce qui concerne les réactions tandems réduction-aldolisation entre des acrylates et des cétones ou des aldéhydes. Des versions énantiosélectives intra- et intermoléculaires ont vu le jour, et la méthodologie a même été appliquée à la synthèse d'un composé naturel, le marrubiine. Par ailleurs, de nombreuses équipes ont enrichis la méthodologie qui entoure la catalyse au cuivre.

L'objectif de la thèse consiste en l'extension de ce système catalytique à d'autres familles de partenaires.

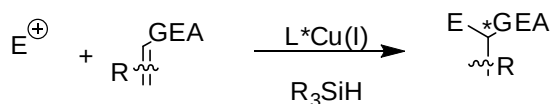
Du côté de l'oléfine activée, il serait intéressant d'étudier l'effet de la substitution de la liaison double (R), ainsi que varier la nature du groupement accepteur (GEA) afin de développer un plus vaste domaine d'application.



GEA = Ester, cétone, nitrile, amide, nitro, ...

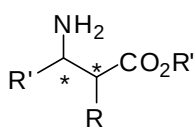
Jusqu'ici, seul l'ester a été étudié et l'utilisation de groupements comme le nitro, l'amide ou le nitrile permettrait l'introduction d'un atome d'azote très utile en synthèse. En remplaçant l'ester par une cétone, une réaction d'aldolisation classique serait obtenue, cependant sans conditions basiques. Le développement d'une version énantiosélective devra être assuré afin de former des produits de stéréochimie contrôlée. Finalement, la méthodologie pourra être valorisée par des synthèses de composés naturels.

En ce qui concerne l'électrophile, seuls les aldéhydes et les cétones ont été utilisées. Il serait intéressant d'utiliser d'autres composés comme les imines, les époxydes ou les réactifs d'halogénéation afin d'élargir le champ d'application de la méthode.

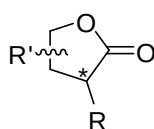


E = Aldéhyde, cétone, imine, époxyde, X, ...

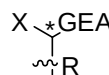
Exemples de produits obtenus avec ...



E = imines



E = époxydes



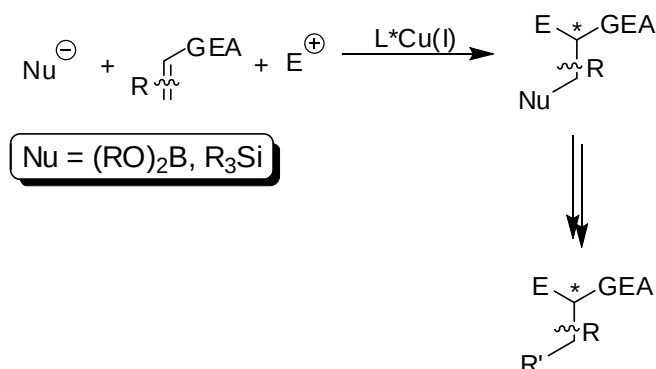
E = halogènes

En utilisant des imines, des dérivés β -aminoesters de stéréochimie contrôlée seraient obtenus de manière très directe à partir de substrats simples. Les époxydes génèrent, eux, des adduits homoaldols qui peuvent cycliser en lactones correspondantes. A nouveau, des composés complexes seraient synthétisés en peu d'étapes, épargnant ainsi beaucoup de travail. Avec des réactifs d'halogénations, une inversion de polarité du centre en α du groupement électroattracteur serait obtenue élargissant ainsi le champ d'utilisation du système catalytique.

Par ailleurs, il serait intéressant d'évaluer le comportement d'autres types de ligand dans la réaction, puisque seules les phosphines ont été évaluées. Comme le système catalytique est extrêmement sensible aux propriétés stériques et électroniques du ligand, étudier l'activité et la sélectivité d'autres types de ligand serait important. Par exemple, les phosphites sont plus fortement π acceptrices que les phosphines et les ligands diaminocarbènes sont, eux, fortement σ donneurs, faiblement π accepteurs et présentent des propriétés stériques très différentes des ligands phosphorés, ce qui devrait induire des propriétés nouvelles au système catalytique.

Objectifs de la thèse

Seul l'hydrogène a été utilisé jusqu'ici comme nucléophile en réaction tandem, ce qui limite l'utilité de la méthodologie car l'hydrogène est ici difficilement dérivatisable. L'introduction d'autres types de nucléophile comme l'ester boronique ou le silane par exemple serait une grande amélioration. Si l'addition du nucléophile est énantiocontrôlée, des composés d'une grande complexité seraient obtenus en une seule étape. Ces composés présentent l'intérêt de pouvoir être convertis *via* de nombreuses réactions classiques en chimie organique.



Ces réactions pourraient être utilisées afin de synthétiser des molécules d'intérêt biologique.

Tout au long de la thèse, en combinant les résultats expérimentaux avec des calculs, des mécanismes élémentaires des réactions pourraient être élucidés afin d'approfondir la compréhension du système et par conséquent sa prédictibilité. Cependant, la grande réactivité et la faible stabilité des espèces intermédiaires rendent la tâche particulièrement ardue et la compréhension du système restera donc une recherche annexe.

**Chapitre 2 : Les réactions
tandems aldols
réductrices catalysées par
des complexes cuivre-
phosphores**

I.1. Description du système catalytique

Le système catalytique utilisé est celui qui a été développé dans notre laboratoire pour l'hydrosilylation de cétone prochirale.³⁹ Ce système catalytique s'est aussi montré très performant dans les réactions tandems de réduction conjuguée-aldolisation entre les énoates et les aldéhydes ou les cétones en séries inter- et intramoléculaires.^{20, 58, 59, 61, 62}

Le précurseur métallique consiste en un fluorure de cuivre (I) stabilisé par trois ligands triphénylphosphines. Deux molécules de méthanol sont également présentes dans le complexe, liées au fluorure par pont hydrogène. Ce complexe **1** est préparé facilement en suivant un protocole modifié de la littérature (Figure 136).¹⁰¹ La triphénylphosphine joue ici le rôle de réducteur du cuivre (II) en cuivre (I), c'est pourquoi un excès est utilisé. Le rendement de cette réaction est de 70 %.

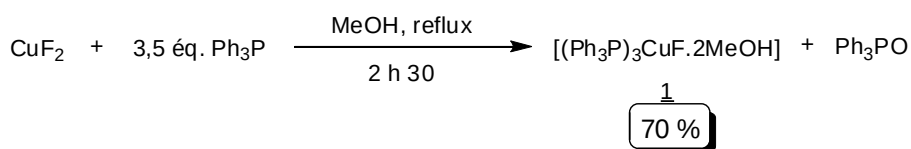


Figure 136

En présence d'une diphosphine chirale, deux ligands triphénylphosphines sont déplacés par effet chélate (Figure 137). Nous avons choisi la BINAP comme modèle car elle présente certaines caractéristiques intéressantes. C'est une diphosphine à chiralité C_2 , dont le racémate et les deux énantiomères sont disponibles commercialement à un coût raisonnable.

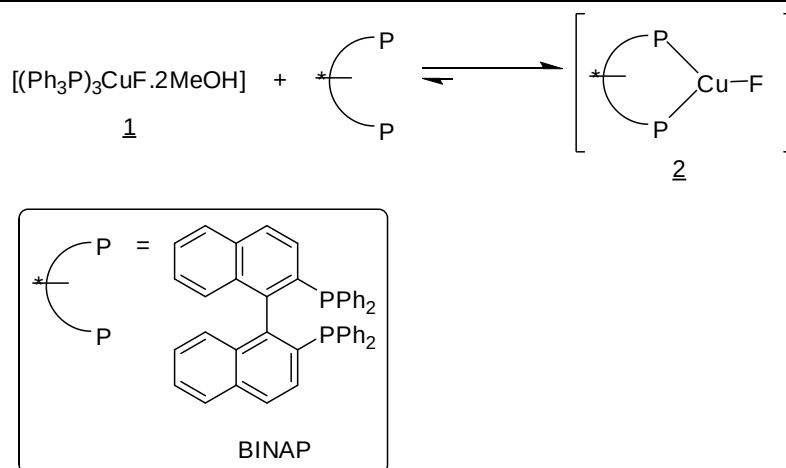


Figure 137

Ce nouveau complexe 2 réagit avec les silanes pour donner un hydruure de cuivre 3, qui est l'espèce active supposée (Figure 138). La réaction est favorisée par la formation d'une liaison silicium-fluor très forte (environ 450 kJ/mol). Le silane modèle sélectionné pour les réactions est le phénylsilane. Bien qu'il présente un coût relativement important, il est très réactif et le clivage des éthers qu'il forme se fait par simple hydrolyse en milieu acide. Ces caractéristiques permettent de s'affranchir de problèmes potentiels de réactivité et de traitements post réactionnels.

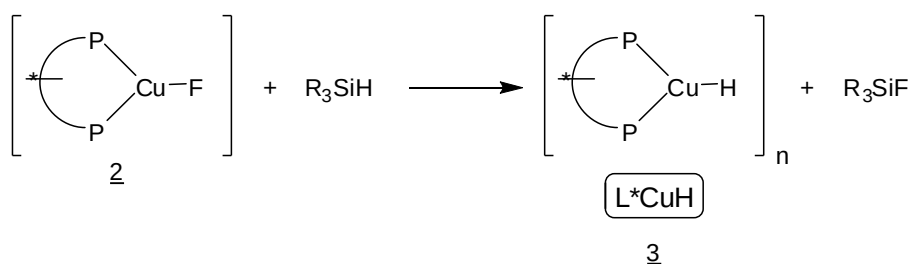


Figure 138

Par ailleurs, l'hydruure de cuivre coordonné par une diphosphine présente une activité bien supérieure aux complexes basés sur des monophosphines. Cet

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

effet d'accélération a été démontré durant le travail sur les réactions entre l'acrylate de méthyles et des cétones.²⁰

L'espèce active 3 réagit ensuite avec l'accepteur de Michael 4 pour donner un énolate de cuivre 5. Il est représenté ici sous forme de O-énolate, mais il est possible que le métal soit centré sur le carbone.

Ensuite, celui-ci s'additionne sur l'électrophile 6 pour former un alcoolate de cuivre 7. L'état de transition, cyclique ou linéaire, de la réaction aldol n'est pas connu.

Enfin, l'espèce active 3 est régénérée par réaction avec le silane 8 et libération concomitante du produit de réaction aldol 9 sous forme protégée.

Cependant, des réactions secondaires peuvent se dérouler. D'une part, l'électrophile 6 peut réagir avec l'hydruire de cuivre 3 de manière catalytique. L'espèce active est régénérée après réaction de l'alcoolate 10 avec le silane 8.

D'autres part, l'énolate de cuivre 5 peut subir une silylation, reformant l'hydruire de cuivre 3 et un éther d'énol 11. Ce dernier peut toutefois donner le produit désiré 9 par réaction de type Mukaiyama aldol, mais cette voie n'a toutefois pas pu être confirmée. Par ailleurs, il a été montré que les réactions de reformation des hydrures de cuivre par métathèse de liaisons σ sont généralement rapides et peuvent être négligées dans les cinétiques de réaction.

Pour obtenir le produit 9, il faut que la chimiosélectivité soit contrôlée, c'est-à-dire que les vitesses de réduction k_1 et d'aldolisation k_2 doivent être plus grandes que la réduction de l'électrophile k_4 . Sinon, l'aldéhyde est consommé dans la réaction de réduction avant de pouvoir entrer dans le cycle tandem.

Une autre problématique de la réaction est le contrôle de la stéréosélectivité. Durant la réaction aldol, deux nouveaux centres stéréogéniques sont formés, et le contrôle des stéréochimies relatives et absolues doit être assuré.

1.2.1. Introduction

163

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

étudiées en réaction intermoléculaire, et la version intramoléculaire ne met en œuvre que des oléfines α,β -disubstituées. De plus, l'ester est le seul groupement électroattracteur utilisé. C'est pourquoi, nous avons commencé par l'étude de la substitution de la double liaison. Ensuite, celle du groupement capteur a été entreprise afin d'étendre le domaine d'application de ce type de système catalytique.

1.2.2. Les acrylates substitués

Les résultats obtenus avec les acrylates étant excellents, une extension aux énoates substitués nous a semblé la voie la plus prioritaire. La première série d'expériences a consisté en l'étude de l'influence de la substitution sur la réactivité et la sélectivité de la réaction. Nous avons choisi des composés disponibles commercialement, et présentant des similitudes structurales entre eux. Les substrats qui ont été comparés ici sont l'acrylate 12, le méthacrylate 13, le crotonate 14 et le 3,3-diméthylacrylate 15 de méthyle. Avec ces substrats, la comparaison entre la substitution en α et en β du carbonyle peut être réalisée facilement (Figure 140). Les valeurs entre parenthèses correspondent aux rendements isolés.

A partir des données obtenues par R.M.N., la première observation est une baisse sévère de chimiosélectivité. Il s'agit de la sélectivité du catalyseur vis-à-vis de l'accepteur de Michael par rapport à l'aldéhyde. Cette valeur donne la proportion d'adduit formé par rapport au produit de réduction compétitive. Ce paramètre est calculé suivant la formule : $[\text{adduits}/(\text{adduits} + \text{alcool benzylique } \underline{17}) \times 100]$. A mesure que la substitution augmente, la quantité d'alcool benzylique issu de la réduction compétitive de l'aldéhyde s'accroît jusqu'à atteindre 90 % dans le cas du diméthylacrylate 15. L'introduction

d'un méthyle en α ou en β du carbonyle semble avoir le même effet, puisque seuls 35 % de l'adduit sont observés dans les deux cas.

Par ailleurs, la substitution ne semble pas ici avoir une influence significative sur la diastéréosélectivité.

Conditions : 1) $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{CuF} \cdot 2\text{MeOH}]$ 1 (1 mol%), (*rac*)-BINAP (1 mol%), PhSiH_3 , tol., T.A., 1 h
2) HCl 1M

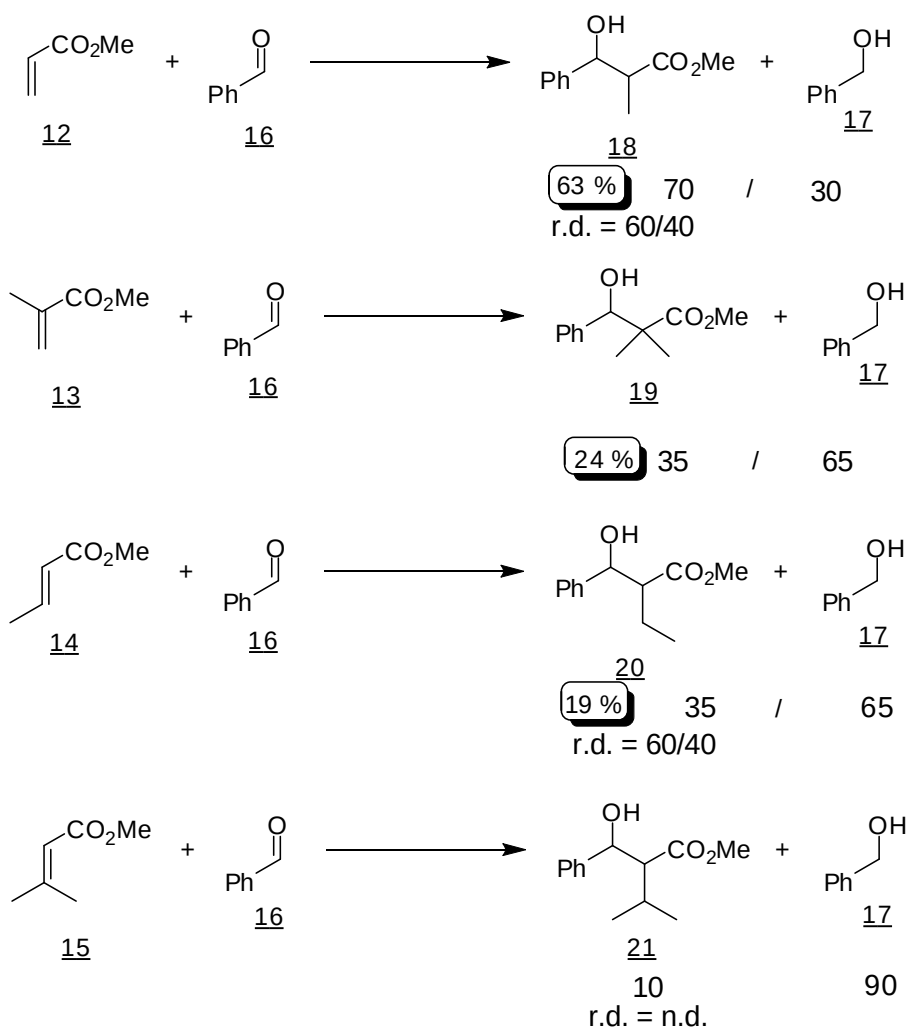


Figure 140

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

Ces résultats peuvent être rationalisés à la lumière du mécanisme postulé (Figure 139),

Chaque étape est caractérisée par une constante de vitesse. Cependant, l'hydruure de cuivre peut aussi réduire l'aldéhyde de manière compétitive et former un alcoolate de cuivre qui peut réagir avec le silane de la même manière que précédemment. La vitesse de cette réaction k_3' peut être considérée comme analogue à celle du produit de réaction aldol avec le silane k_3 . Par ailleurs, la substitution de l'oléfine électrodéficiente ne devrait pas avoir d'effet significatif sur cette constante de vitesse. La différence de réactivité se situe donc au niveau des vitesses relatives de réduction de l'énoate k_1 , de réaction aldol k_2 et de réduction de l'aldéhyde k_4 . Cette dernière constante de vitesse ne varie pas au travers des différentes réactions et c'est donc la valeur relative par rapport à k_1 et k_2 qui détermine la proportion d'adduit par rapport à l'alcool benzylique 6.

Lorsque l'acrylate est substitué en α , comme dans le cas du méthacrylate 13, l'hydruure de cuivre est ralenti dans son addition sur la liaison π carbone-carbone. De plus, l'énoate de cuivre résultant est plus encombré, et sera donc plus lent à réagir lors de l'addition sur l'aldéhyde. Ces deux réactions étant plus lentes, cela laisse plus de temps au catalyseur pour la réduction de l'aldéhyde. Il en résulte une chimiosélectivité fortement réduite.

Lorsque l'acrylate est substitué en β , l'effet de ralentissement est vraisemblablement plus marqué sur l'étape de réduction que sur celle de réaction aldol. Pourtant, l'effet sur la chimiosélectivité est identique à une substitution en α . Il est néanmoins possible que le complexe de cuivre ne soit pas sensible à l'emplacement du substituant.

Enfin, l'introduction d'un deuxième méthyle en β ralentit tellement la réaction que la proportion d'adduit aldol 21 en fin de réaction est extrêmement faible (10 %).

Il semble que l'effet principal se situe sur la vitesse de réaction relative de l'énoate k_1 par rapport à l'électrophile k_4 . La vitesse de réaction aldol k_2 semble moins affectée par la substitution de l'accepteur de Michael. En effet, une substitution en α devrait avoir plus d'effet sur la baisse de la chimiosélectivité si k_2 était l'étape limitante de vitesse.

En conclusion, le système se montre extrêmement sensible à la substitution de l'énoate. Les résultats étant décevants, nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'autres types d'accepteurs de Michael, avec comme objectif de solutionner ce problème.

1.2.3. Les nitroalcènes

L'utilisation des nitroalcènes repose essentiellement sur l'utilité synthétique du groupement nitro puisque cette fonction peut être convertie en amine par simple hydrogénation catalytique.

De plus, ce groupement peut très facilement être déprotonné en α pour donner un nitronate nucléophile. Il s'agit donc formellement d'une inversion de polarité ou « umpolung » par rapport aux imines électrophiles (Figure 141).

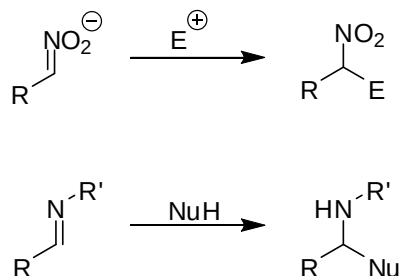


Figure 141

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

Dans notre cas, le but est de développer une réaction tandem nitroaldol réductrice en série intermoléculaire. La première étape, la réduction conjuguée du nitroalcène par des complexes de cuivre est déjà connue dans la littérature et des versions énantiosélectives ont même été développées.^{102, 103} La combinaison de cette réduction avec une réaction de Henry intramoléculaire avait été développée peu auparavant, mais la réaction s'était montrée capricieuse.⁵³

Le développement de cette réaction nous est apparu comme un bon défi et nous avons pensé que si cette réaction donnait de bons résultats, il serait plus facile de développer l'extension à des accepteurs de Michael moins activés. Les nitroalcènes sont réputés pour polymériser facilement et nous avons sélectionné le nitrostyrène 22 comme substrat modèle. Ce composé a été synthétisé à partir de benzaldéhyde 16 et de nitrométhane en suivant un mode opératoire de la littérature (Figure 142).¹⁰⁴

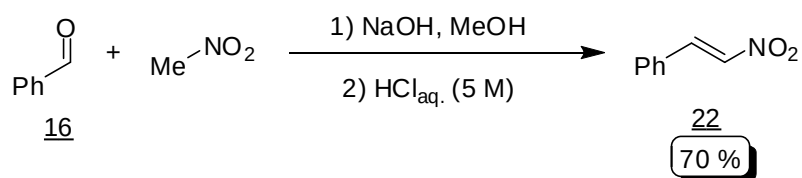


Figure 142

Ce composé, obtenu avec 70 % de rendement, a ensuite été soumis aux conditions réactionnelles développées dans notre laboratoire.

Au lieu d'isoler l'adduit de Henry désiré 23, les produits de réduction non-couplés 24 et 25 ont été obtenus.

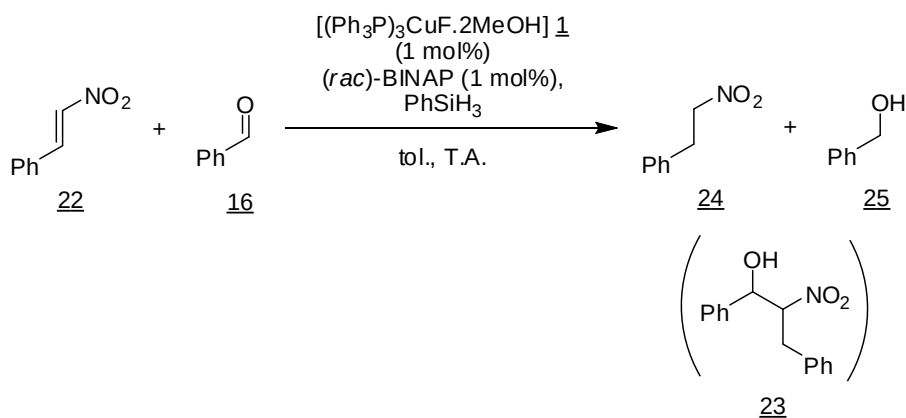


Figure 143

De nombreuses modifications des paramètres réactionnels ont alors été effectuées (Tableau 1) dans le but d'améliorer la chimiosélectivité en faveur de l'adduit de nitroaldol **23**.

Conditions de base : [(Ph₃P)₃CuF.2MeOH] **1** (1 mol%), (*rac*)-BINAP (1 mol%), PhSiH₃ (1,2 éq.), toluene (tol.), T.A.

entrée	Variation du paramètre
1	-20 °C
2	THF
3	EtOMe ₂ SiH
4	EtOMe ₂ SiH, -40 °C
5	addition lente de l'aldéhyde
6	addition lente de l'aldéhyde à -20 °C
7	réaction en 2 temps : 1) réduction, 2) addition de l'aldéhyde
8	CyCHO 26
9	PhC(O)Me 27

Tableau 1

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

Notre premier réflexe a été de diminuer la température (entrée 1), parce que ce paramètre avait un effet important dans les réactions avec les acrylates. Cependant, abaisser la température à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ n'a pas amélioré les résultats, tout comme remplacer le toluène par un solvant plus polaire et donneur comme le THF (entrée 2) ou l'emploi de silane (entrée 3) moins réactif. Même la combinaison de paramètres comme l'emploi d'un silane moins réactif à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrée 4) ne donne toujours pas satisfaction. Sur base des travaux de Shibasaki sur les nitriles,²³ l'addition lente de l'aldéhyde (entrée 5) a été tentée à température ambiante ainsi qu'à basse température (entrée 6), quoique sans succès. Nous avons alors pensé procéder à la réaction en deux temps : d'abord réaliser l'hydrosilylation du nitrostyrène en absence d'aldéhyde, puis additionner le benzaldéhyde dans le milieu réactionnel (entrée 7). A nouveau, seuls les produits de réductions non-couplés ont été obtenus. Enfin, nous avons essayé l'emploi d'électrophile plus difficile à réduire comme le cyclohexanecarboxaldéhyde 26 (entrée 8) et l'acétophénone 27 (entrée 9). Dans ce dernier cas, nous avons constaté que l'électrophile résistait à la réduction directe, mais aussi à l'addition du nucléophile intermédiaire.

Par ailleurs, des traces d'un produit attribué à l'adduit de Henry 23 ont parfois été observées, mais il n'a pas été possible de reproduire des conditions de formation du produit.

En se basant sur le mécanisme présenté plus haut, il a été conclu que la présence d'un groupement nitro améliore la réactivité de l'accepteur de Michael vis-à-vis de l'hydrure de cuivre. La vitesse relative k_1 augmente par rapport à la vitesse de réduction de l'aldéhyde k_4 . Cependant, le nitronate de cuivre intermédiaire semble trop peu réactif. La vitesse d'addition k_2 devient

très basse comparée à k_4 . La réaction se limite alors à la réduction des deux partenaires.

C'est pourquoi, nous nous sommes tournés vers l'utilisation de groupements électroattracteurs moins puissants et dont la réactivité se rapproche plus de l'ester.

1.2.4. Les énone

Dans un premier temps, les cétones nous ont semblées de bonnes candidates. Il s'agit de procéder à des réactions aldol plus classiques basées sur les cétones. L'intérêt de la méthodologie est de générer l'énolate en condition réductrice plutôt que basique ce qui permet un contrôle plus facile de la régiosélectivité.

Un premier essai a été réalisé en utilisant la cyclohexenone 28 (Figure 144).

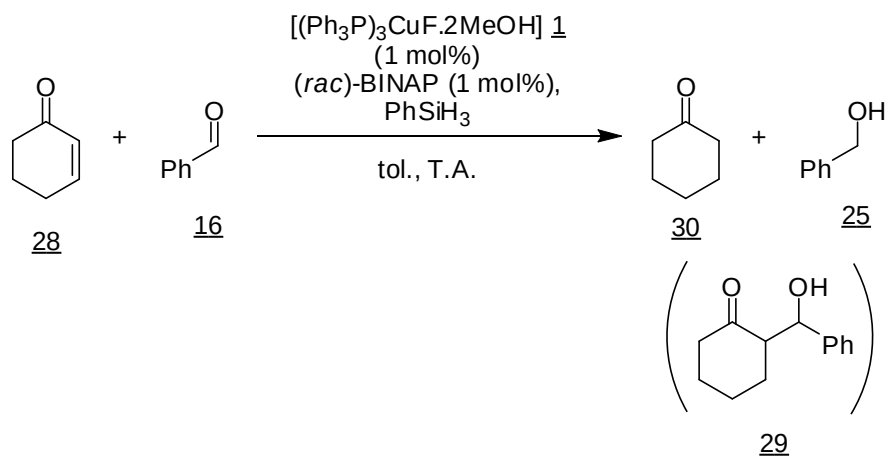


Figure 144

A nouveau, les produits de réduction non couplés 30 et 25 ont été obtenus. La chimiosélectivité est à nouveau le point faible du système. Nous avons supposé qu'une oléfine disubstituée cyclique présentait un encombrement

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

stérique suffisant pour ralentir l'addition de l'hydruire et favoriser la réduction de l'aldéhyde.

C'est pourquoi, nous nous sommes tournés vers la méthylvinylcétone 31 (Figure 146). Nous avons supposé que l'énolate de cuivre intermédiaire serait suffisamment réactif pour s'additionner sur l'électrophile sans s'isomériser, ce qui permettrait un contrôle de la régiochimie de formation de l'énolate (Figure 145).

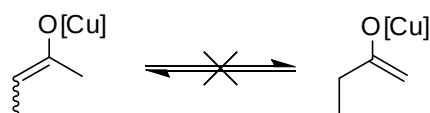


Figure 145

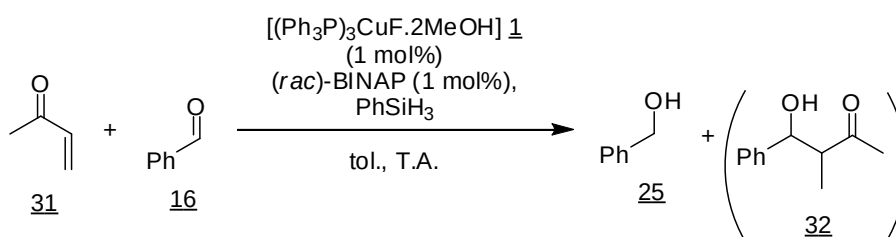
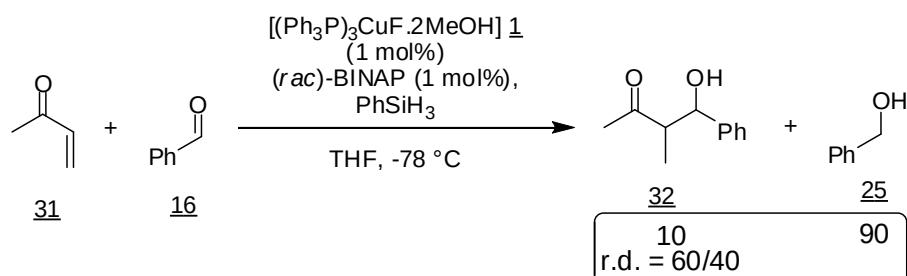


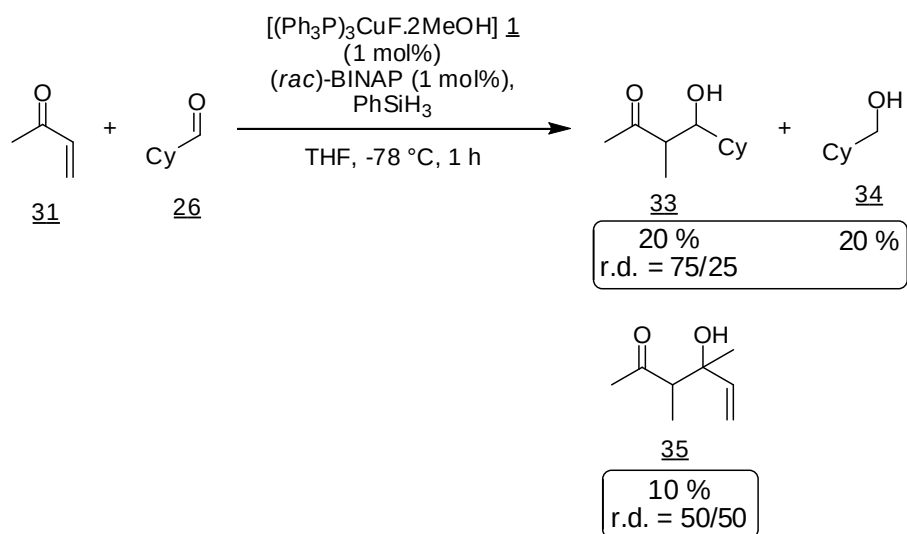
Figure 146

Dans ces conditions, seul l'alcool benzylique 25 est observé. Le produit de réduction de la méthylvinylcétone, la butanone, n'est pas observé car il est éliminé lors du traitement post réactionnel. La réaction a ensuite été conduite dans le THF à -78 °C (Figure 147), car ces conditions ont donné de bons résultats avec les acrylates.

Cette fois, l'adduit aldol 32 est observé dans le brut réactionnel de manière minoritaire (10 %) et avec un rapport diastéréoisomérique de 60/40 ; le produit majoritaire est l'alcool benzylique 25 (90 %).

**Figure 147**

L'optimisation des conditions réactionnelles nous est apparue difficile, et nous nous sommes à nouveau tournés vers le cyclohexanecarboxaldéhyde **26** (Figure 148) car cet électrophile aboutit généralement à des chimiosélectivités supérieures.

**Figure 148**

Cette réaction a fait apparaître plusieurs limitations du système catalytique. D'abord, la réaction n'est pas complète après une heure et une conversion de 50 % est mesurée. Par contre, la chimiosélectivité de la réduction est largement améliorée, avec un rapport de 1 pour 1 avec l'adduit aldol **33**. Il s'agit d'une nette amélioration par rapport au benzaldéhyde qui aboutissait à

9 pour 1. Le produit désiré 33 est par ailleurs obtenu avec une diastéréosélectivité intéressante de 3 pour 1. Malheureusement, la chimiosélectivité lors de la réaction aldol devient problématique. Une part non négligeable du produit d'auto-addition de la cétone 35 est observée. Cela est dû à la forte réactivité des énolates de cuivre qui sont connus pour s'additionner sur les cétones de manière efficace. L'énolate intermédiaire ne montre donc pas une grande sélectivité vis-à-vis de l'électrophile puisque un tiers des énolates générés s'additionne sur l'énone 31 plutôt que sur l'aldéhyde 26.

La difficulté de contrôle de ces réactions parasites nous a conduits à différer le développement des réactions tandem mettant en jeu les énones, en attendant un système catalytique plus performant.

1.2.5. Les nitriles α,β -insaturés

Afin de mieux se rapprocher de la réactivité des esters, nous nous sommes penchés sur les nitriles. En effet, ces composés présentent une réactivité comparable aux esters. De plus, un atome d'azote est introduit dans la molécule, et une simple réduction aboutit à l'amine correspondante.

Afin de mettre toutes les chances de notre côté, nous avons d'abord utilisé le cyclohexanecarboxaldéhyde 26 comme électrophile (Figure 149). Ce choix a été motivé par la difficulté récurrente de mise au point de la réaction avec le benzaldéhyde 16. En effet, cet aldéhyde s'est révélé être un piètre substrat modèle dans la réaction avec les acrylates. Pour notre plus grand plaisir, une excellente chimiosélectivité a été observée, le rapport adduit 37, cyclohexylméthanol étant de 92 pour 8.

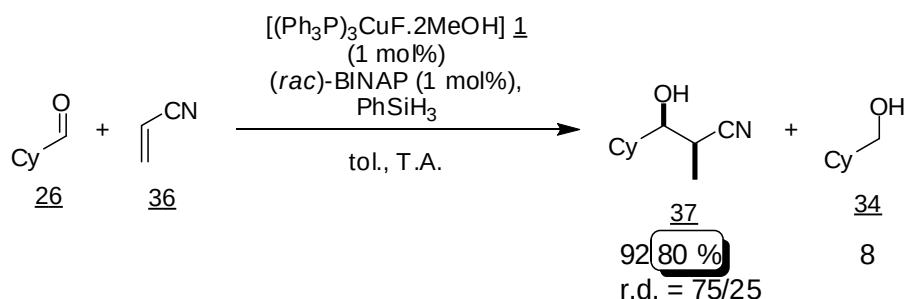


Figure 149

De plus, la diastéréosélectivité est encourageante avec un rapport de 3 pour 1 en faveur de l'isomère *syn* contre 60/40 avec les acrylates. La stéréochimie relative a été déterminée en comparant les données R.M.N. avec celles de la littérature.²³

Les résultats étant très encourageants, nous avons été intéressés par le développement d'une version énantiosélective de la réaction. Cependant, la chromatographie gazeuse sur phase chirale ne permet pas de séparer tous les stéréoisomères, et nous avons à nouveau sélectionné le benzaldéhyde comme substrat modèle (Figure 150).

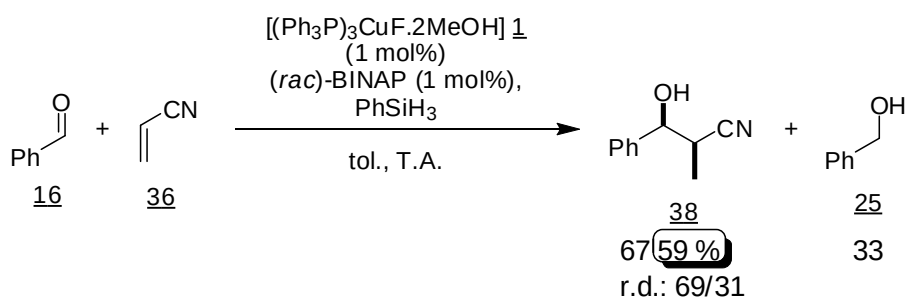


Figure 150

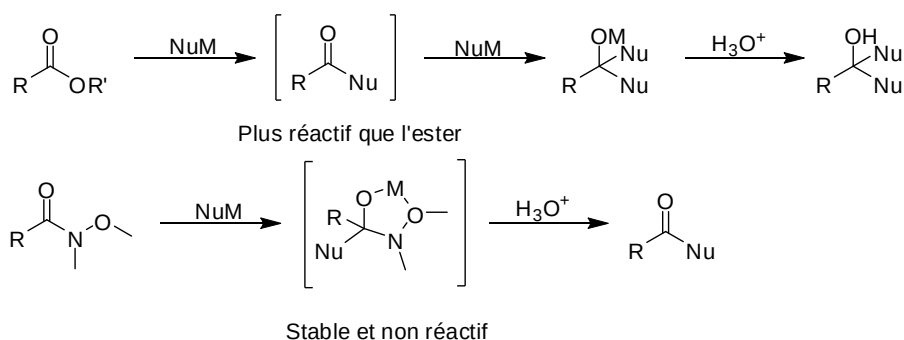
Malheureusement, les résultats sur ce substrat se sont révélés décevants en termes de chimiosélectivité ainsi que de diastéréosélectivité.

Nous avons alors décidé de mettre un terme au développement d'une version asymétrique de cette réaction. Cette décision était motivée par les faibles

résultats obtenus jusqu'ici avec ces produits, et surtout par les bons résultats récemment obtenus sur les acrylamides de Weinreb.

1.2.6. Les acrylamides de Weinreb

Ces substrats ont été sélectionnés car ils présentent une utilité synthétique importante. Ces composés ont la particularité de ne réagir qu'une seule fois avec les composés organométalliques de types organomagnésiens, lithiens ou l'hydruure de lithium et d'aluminium, contrairement aux esters qui réagissent deux fois (Figure 151).



NuM = RLi, RMgX ou LiAlH₄

Figure 151

Le réactif modèle **39** a d'abord été préparé suivant un protocole modifié de la littérature (Figure 152).¹⁰⁵ Cette réaction étant très sensible, les conditions de réaction doivent être rigoureusement anhydres, le chlorhydrate de l'hydroxylamine doit préalablement être séché et il est capital d'ajouter la base lentement.

Nous avons soumis ce substrat aux conditions réactionnelles, et pour notre plus grand plaisir, nous avons pu isoler le produit désiré avec un excellent rendement accompagné d'un très bon rapport diastéréosélectif qui a été déterminé par R.M.N.

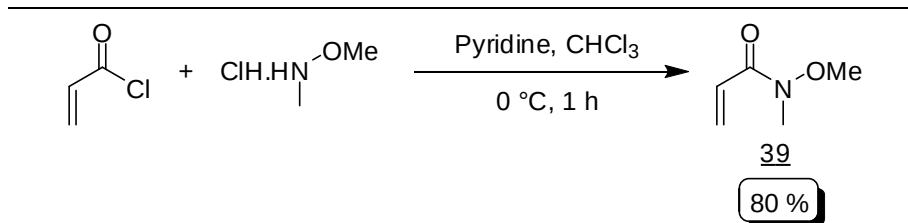


Figure 152

D'une part, la stéréochimie relative a été déterminée par comparaison des données R.M.N. avec celles de la littérature.⁶² D'autre part, la chromatographie gazeuse sur phase stationnaire chirale nous a permis de séparer les 4 stéréoisomères du produit **40**, ce qui peut permettre de développer une version énantiosélective.

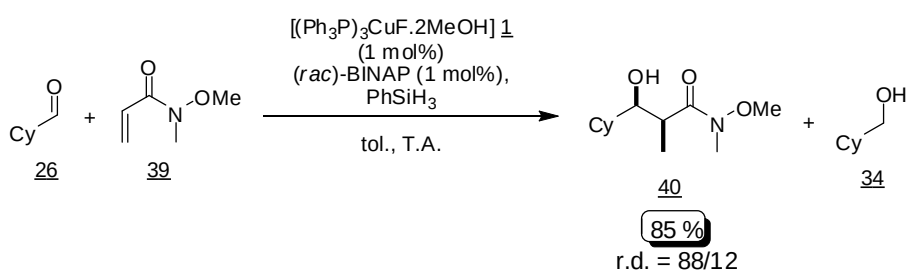


Figure 153

Encouragés par les très bons résultats, nous nous sommes attelés au développement d'une version énantiosélective.

Nous avons donc procédé à un criblage de ligands non racémiques dans les conditions optimisées pour les acrylates. Les réactions ont donc été réalisées dans le toluène à $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Une première série a été réalisée avec des ligands présentant un squelette biaryle. Divers ligands ont donc été testés (Tableau 2), et les conversions sont toujours complètes après une heure. Le premier, la (*S*)-BINAP **L1**, a donné une chimiosélectivité plus faible qu'à température ambiante. A $-50\text{ }^\circ\text{C}$, la proportion d'adduit formé n'est que de 43 %, ce qui en fait toutefois le meilleur ligand biaryle pour ce paramètre. L'excès

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

diastéréoisomérique (e.d.) est de l'ordre de 79 %, et les excès énantiomériques sont d'environ 40 % sur les deux diastéréoisomères.

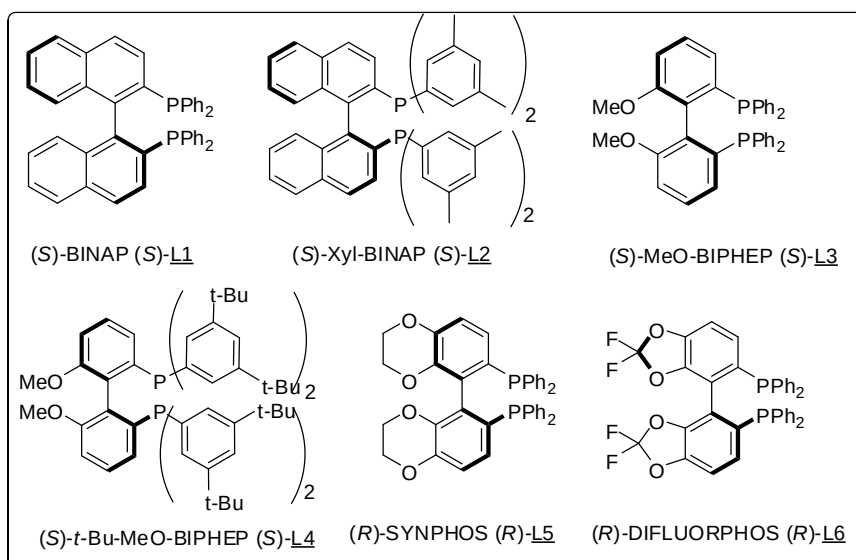
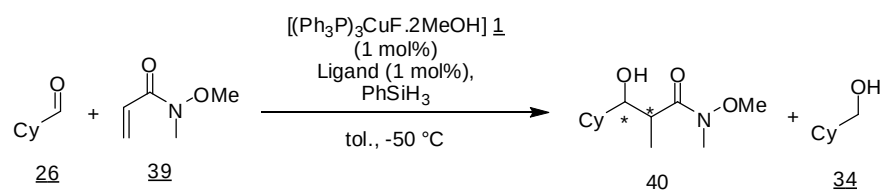


Figure 154

En utilisant un ligand plus encombré L2, une nette diminution de la chimiosélectivité est observée puisque l'adduit désiré 40 n'est plus obtenu qu'avec 18 % de chimiosélectivité. Le rapport diastéréoisomérique est légèrement amélioré mais les excès énantiomériques baissent à respectivement 25 et 33 %. Le ligand (S)-MeO-BIPHEP L3 aboutit à une dégradation encore plus poussée de la chimiosélectivité, à 13 %. L'e.d. est identique à celui obtenu avec la BINAP L1. L'excès énantiomérique est toutefois légèrement amélioré sur l'isomère majoritaire.

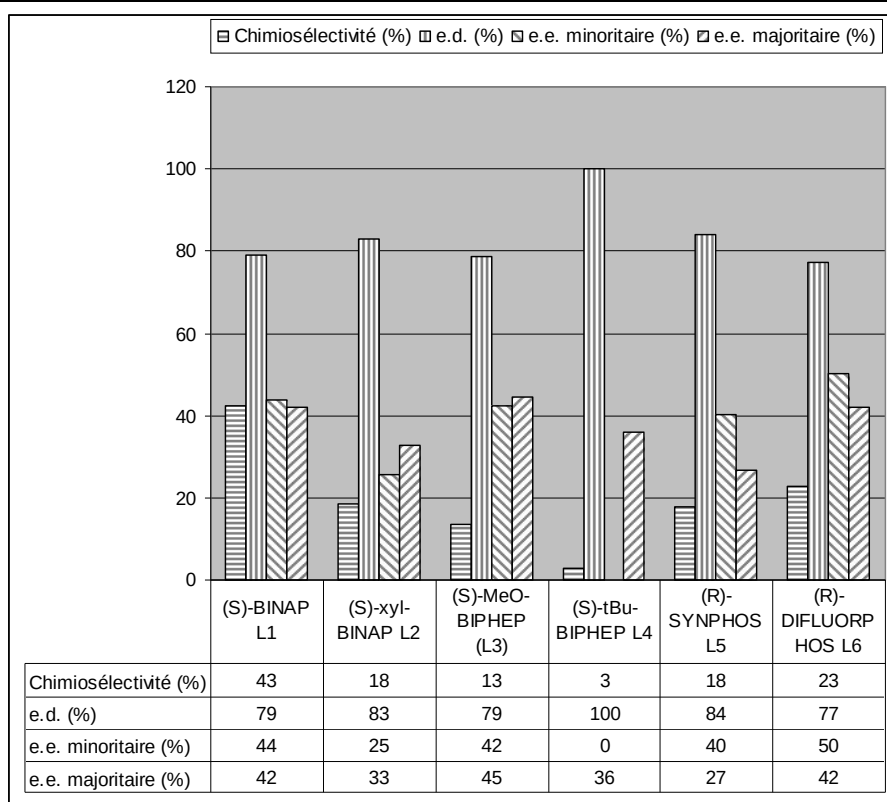


Tableau 2

En utilisant un ligand très encombré, L4, l'adduit 40 n'est plus obtenu qu'avec une proportion de 3 %. De plus, l'e.e. sur l'isomère majoritaire est diminué. Enfin, le diastéréoisomère minoritaire n'est plus détecté, ce qui laisse croire à une excellente diastéréosélectivité.

Avec la (*R*)-SYNPHOS L5, les résultats en terme de chimiosélectivité sont médiocres (18 %). L'e.d. est faiblement amélioré (84 %) et l'énantiosélectivité sur le diastéréoisomère majoritaire est faible (27 %). Enfin, l'excès énantiomérique sur l'isomère minoritaire est de 40 %.

Le dernier ligand, la (*R*)-DIFLUORPHOS L6, a donné de bons excès énantiomériques sur les deux stéréoisomères (50 et 42 %).

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

Malheureusement, la chimiosélectivité est décevante avec la formation de seulement 23 % de l'adduit désiré **40**.

De manière générale, les ligands présentant un squelette biaryle donnent de mauvaises chimiosélectivités, qui sont comprises entre 3 et 40 %. Les excès diastéréoisomériques sont très bons, contrairement aux énantiosélectivités, toujours inférieures à 50 %.

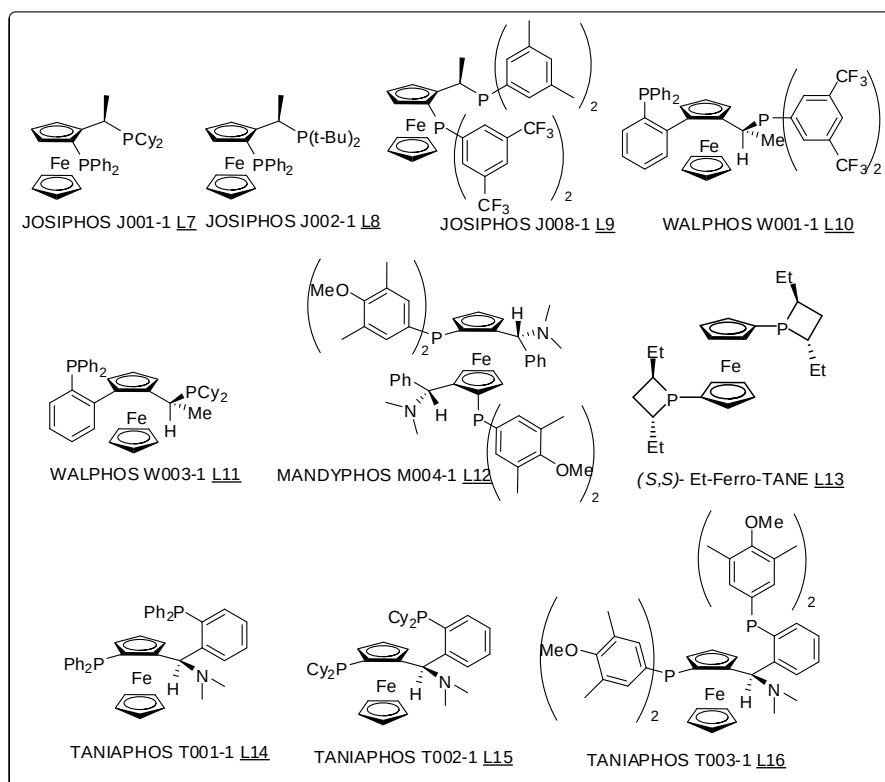
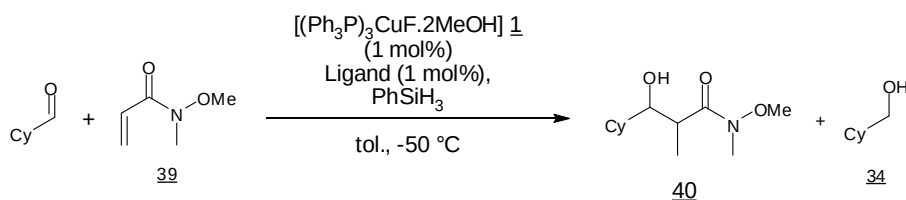


Figure 155

Ces mauvais résultats nous ont poussés à nous tourner vers des ligands présentant un squelette ferrocénique (Figure 155). C'est ce type de diphosphine qui nous avait donné satisfaction dans les réactions avec les acrylates. Les résultats sont donnés dans le Tableau 3 et le Tableau 4.

Le premier ligand est la JOSIPHOS J001-1 L7, malheureusement, seul l'alcool 34 a été obtenu.

En utilisant un ligand plus encombré comme la JOSIPHOS J002-1 L8, la chimiosélectivité est grandement améliorée et 64 % de l'adduit désiré 40 sont obtenus. L'excès diastéréoisomérique est excellent et affiche une valeur de 93 %. Les excès énantiomériques sont, eux, modestes avec des valeurs de 17 et 20 %.

Le ligand JOSIPHOS J008-1 L9 donne des résultats similaires en termes de diastéréosélectivité (93 % e.d.) et d'excès énantiomérique sur l'isomère minoritaire. Cependant, la chimiosélectivité et l'e.e. sur le diastéréoisomère majoritaire baissent à respectivement 39 et 4 %.

La diphosphine WALPHOS W001-1 L10 donne une chimiosélectivité de 41 % et un excès diastéréoisomérique de 88 %. Les excès énantiomériques sont meilleurs avec 51 % sur l'isomère minoritaire et 28 % sur le majoritaire. Le ligand WALPHOS W003-1 L11 génère une très mauvaise chimiosélectivité (6 %). Toutefois, un seul diastéréoisomère est détecté avec un bon excès énantiomérique de 60 %.

Le composé MANDYPHOS M004-1 L12 donne, lui aussi, une mauvaise chimiosélectivité, et seuls 8 % de l'adduit sont obtenus. De nouveau, l'excès diastéréoisomérique est excellent (100 %) et l'excès énantiomérique est de 38 %. Le ligand (S,S)- Et-Ferro-TANE L13 donne l'adduit désiré avec une proportion de 46 %. La diastéréosélectivité est excellente (92 %). Malheureusement, les énantiosélectivités sont mauvaises avec seulement 7 % d'e.e. sur l'isomère majoritaire.

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

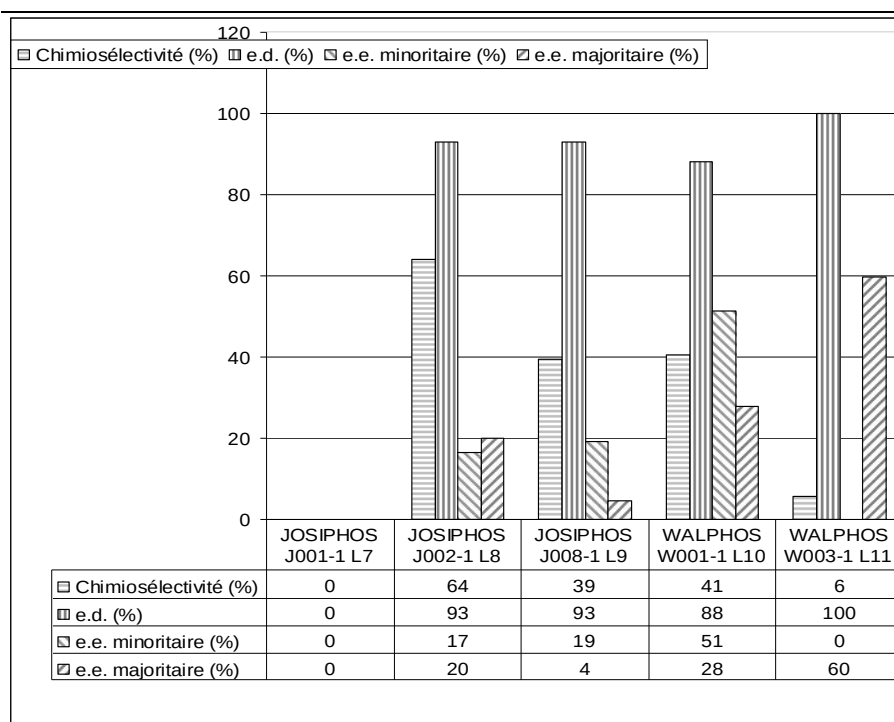


Tableau 3

La diphosphine TANIAPHOS T001-1 L14 qui avait donné d'excellents résultats dans les réactions entre les acrylates et les aldéhydes, se montre particulièrement efficace quant à la chimiosélectivité (94 %). De plus, l'excès diastéréoisomérique est très bon et affiche une valeur de 95 %. Malheureusement, l'excès énantiomérique sur l'isomère majoritaire est très faible (3 %).

En utilisant la TANIAPHOS T002-1 L15, le ligand de choix pour les réactions entre les acrylates et les cétones, une chimiosélectivité de seulement 3 % est observée. Dans ces conditions, un seul diastéréoisomère est observé avec un modeste excès énantiomérique de 16 %.

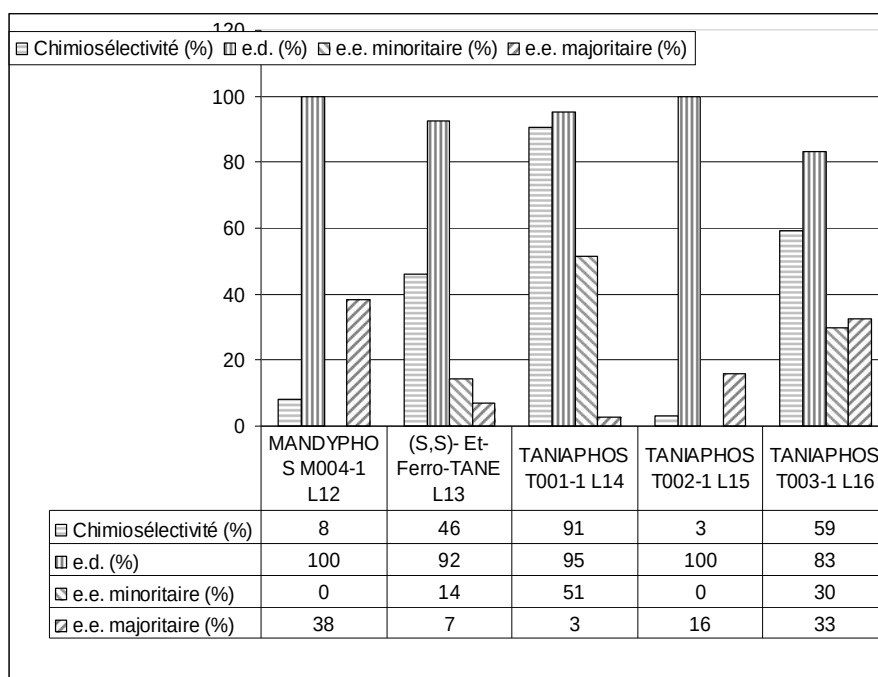


Tableau 4

Enfin, l'emploi du ligand TANIAPHOS T003-1 L16, qui s'était particulièrement bien comporté dans les aldols réductrices intramoléculaires, aboutit à des résultats mitigés. Le chimiosélectivité est relativement bonne (64 %) et l'excès diastéréoisomérique est de 83 % mais les excès énantiomériques sont de l'ordre de 30 % sur les deux isomères.

Les résultats obtenus dans ce criblage de ligands ne sont globalement pas satisfaisants. La chimiosélectivité est très sensible à la structure du ligand et se montre très problématique. De plus, son contrôle se révèle particulièrement difficile. En effet, un seul ligand a donné une valeur supérieure à 75 %. Malheureusement, c'est aussi celui qui a donné le plus mauvais excès énantiomérique.

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

La diphosphine qui a donné le meilleur excès énantiomérique (60 %) est le ligand L11 qui a par ailleurs donné l'une des plus mauvaises chimiosélectivités (6 %).

D'autre part, il est à noter que les ligands possédant un squelette ferrocénique aboutissent à des excès diastéréoisomériques supérieurs à ceux présentant un biaryle.

Comme la chimiosélectivité est généralement difficile à contrôler et que les excès énantiomériques sont médiocres, nous avons décidé de geler le développement de cette réaction, en nous concentrant sur le développement d'un système catalytique plus sélectif.

1.2.7. Bilans

Durant tout le travail sur l'étude des oléfines activées, un problème s'est montré particulièrement récurrent. Il s'agit de la chimiosélectivité, soit durant l'étape de réduction, soit durant la réaction aldol.

D'abord, dans le cas des énoates, la substitution de l'oléfine ralentit le cycle catalytique de réaction tandem, laissant plus de temps pour la réduction compétitive de l'électrophile.

Avec les nitroalcènes, le nitronate intermédiaire semble trop peu réactif pour donner la réaction de Henry, et seuls les produits réduits non-couplés sont obtenus.

Les cétones, quant à elles, montrent des problèmes de sélectivité à la fois durant l'addition de l'hydrure et durant celle de l'énolate de cuivre, donnant un mélange complexe de produit.

Les nitriles α,β -insaturés ont donné de très bons résultats au niveau de la chimio- et de la diastéréosélectivité sur les aldéhydes aliphatiques, mais le passage au benzaldéhyde comme substrat modèle s'est révélé peu

encourageant, avec une chute de sélectivité et une grande dégradation dans les résultats.

Enfin, l'acrylamide de Weinreb s'est montré très prometteur dans un premier temps, donnant d'excellentes chimio- et surtout diastéréosélectivités. Malheureusement, le développement d'une version énantiosélective s'est révélé extrêmement difficile, car l'optimisation des différents paramètres s'est montrée irréalisable.

Nous avons alors décidé de nous tourner vers l'extension de la réaction à d'autres électrophiles.

I.3. Les électrophiles

I.3.1. Introduction

Jusqu'ici, nous n'avons utilisé comme électrophile que des aldéhydes ou des cétones. Cependant, ces composés carbonylés peuvent potentiellement réagir de manière compétitive directement avec l'espèce active, dans une réaction secondaire qui est catalytique. Nous avons vu les problèmes que cela génère et la difficulté de contrôler la chimiosélectivité. De plus, l'utilisation de nouveaux types de partenaires permettrait d'étendre l'intérêt synthétique de ces réactions tandems.

Nous nous sommes tournés vers d'autres types d'électrophile, qui pourraient réagir avec l'énolate de cuivre 5 formé dans la première étape de réduction d'un accepteur de Michael (Figure 156). En même temps, nous espérons supprimer la réaction secondaire de réduction directe de l'électrophile. En d'autres termes, il faut que k_4 soit négligeable par rapport à k_1 et k_2 .

Cependant, l'électrophile doit obligatoirement générer un alcoolate ou un fluorure de cuivre 41 après addition de l'énolate 5, afin de permettre la régénération de l'espèce active 3.

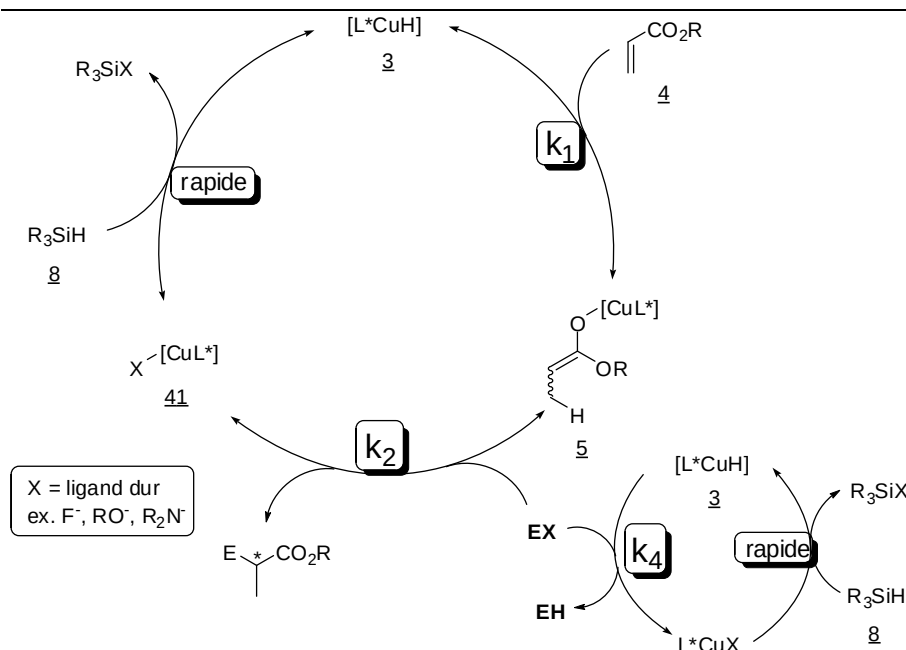


Figure 156

1.3.2. Les imines

Après les aldéhydes et les cétones, il nous est paru logique de nous tourner vers l'utilisation d'imines. Il s'agit donc de développer une réaction de Mannich réductrice.

Cependant, il faut activer l'imine vis-à-vis de l'énolate de cuivre en vue de rendre la réaction possible. En effet, les imines sont moins réactives que les dérivés carbonylés correspondants, ce qui pourrait empêcher l'addition de l'énolate de cuivre intermédiaire.

Ensuite, l'activation de l'imine est nécessaire pour la régénération de l'espèce active. Après addition de l'énolate de cuivre sur l'imine, il y a formation d'un amidure de cuivre qui ne peut pas réagir avec le silane pour régénérer l'hydrure de cuivre. En effet, la formation d'une liaison azote-

silicium n'est pas suffisamment énergétique. Il faut donc placer un groupement activant qui pourra favoriser la formation d'une liaison silicium-oxygène lors de la régénération de l'espèce active.

Le premier groupement envisagé est le sulfonyl et nous avons soumis l'imine 42 dérivée du benzaldéhyde aux conditions standards de réaction (Figure 157).

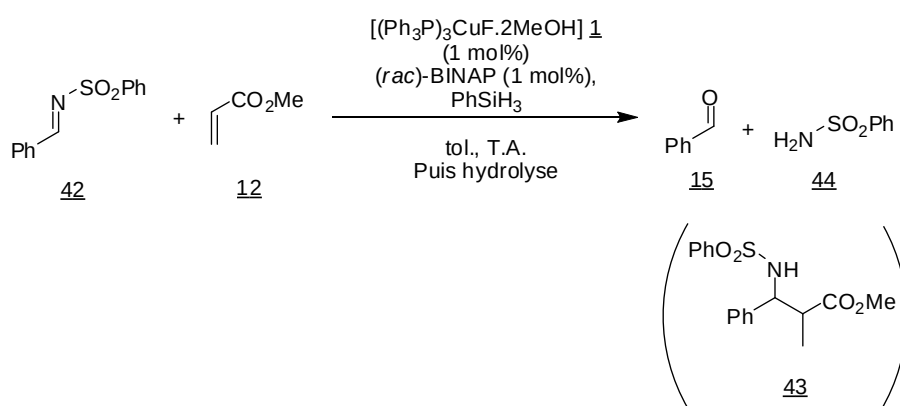


Figure 157

Malheureusement, seuls les produits d'hydrolyse de l'imine ont été identifiés dans le brut réactionnel et le produit désiré 43 n'a même pas été détecté à l'état de traces.

Nous avons pensé dans un premier temps que ce résultat était dû à des problèmes de régénération de l'espèce active 3 (Figure 158). Si le sulfonamidure de cuivre 45 issu de la réaction de Mannich est trop stabilisé, la métathèse de liaisons σ nécessaire au renouvellement de l'hydruide de cuivre 3 ne peut pas se produire.

Le taux catalytique en cuivre a été augmenté, d'abord à 20 % puis un essai avec une quantité stœchiométrique de complexe a été réalisé. Néanmoins, l'adduit 43 n'a jamais été observé. Il ne semble d'ailleurs qu'aucune réaction ne se déroule, puisque lors de l'addition de l'imine sur l'hydruide de cuivre préformé, une décoloration sans dégagement de chaleur est observée. Cela

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

indique une décomposition de l'espèce active, impliquant une incompatibilité fonctionnelle avec la sulfonamide. C'est pourquoi, un autre type de groupement activant a été testé.

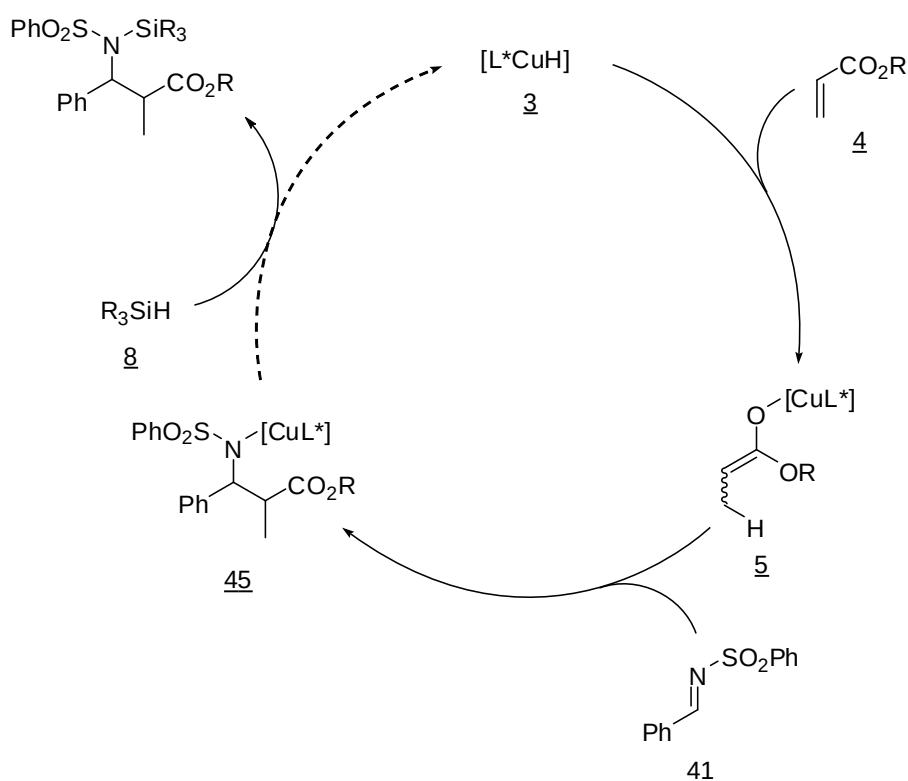


Figure 158

Le groupement phosphinoyle a été sélectionné car il avait donné de bons résultats dans les réactions d'hydrosilylation d'imines catalysées par des complexes chiraux de cuivre.¹⁰⁶ Un substrat modèle 46 a d'abord été synthétisé en deux étapes en suivant un protocole de la littérature (Figure 159).¹⁰⁷

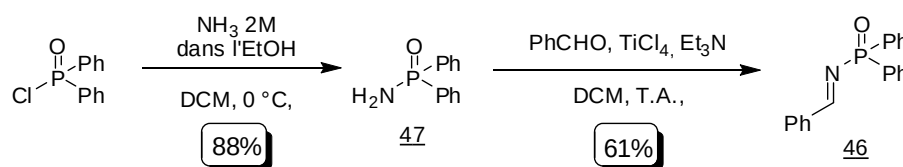


Figure 159

Ce produit a ensuite été utilisé dans les conditions de réaction tandem (Figure 160).

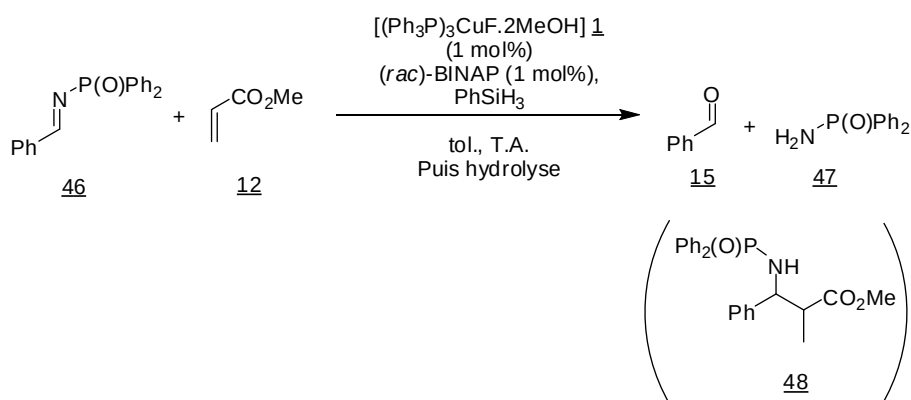


Figure 160

A nouveau, l'adduit désiré 48 n'a pas été obtenu, et ce sont les produits 15 et 47, issus de l'hydrolyse de l'imine qui ont été observés.

Dans un premier temps, nous avons pensé être en présence d'un problème de manque de réactivité de l'imine vis-à-vis de l'énolate de cuivre. C'est pourquoi, nous sommes passés à un autre groupement activant sans nous attarder sur celui-ci. Rétrospectivement, il est plus probable que ce soient des impuretés présentes à l'état de traces qui inhibent l'activité catalytique du cuivre.

Nous nous sommes ensuite tournés vers un autre groupement activant, le carboxyméthyle. Ce groupement présente l'avantage de pouvoir être utilisé comme groupement protecteur, en donnant accès à des carbamates. La synthèse de ce type de substrats se fait en deux étapes (Figure 161).¹⁰⁸ Pour

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

notre substrat modèle 49, dans un premier temps, le benzaldéhyde est traité avec du bis(triméthylsilyl)amidure de lithium. Le mécanisme de cette réaction repose sur une élimination de type Peterson. Le composé résultant 50 est traité avec du chloroformate de méthyle, ce qui donne le substrat désiré 49 avec un rendement correct.

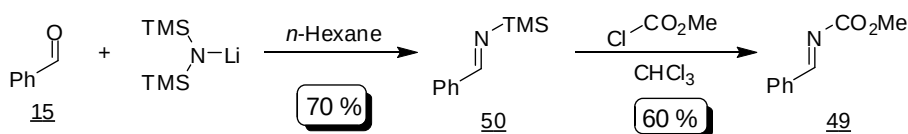


Figure 161

Ce composé a été engagé dans les conditions usuelles et nous avons été ravis que l'adduit de Mannich 51 ait pu être isolé avec 35 % de rendement (Figure 162).

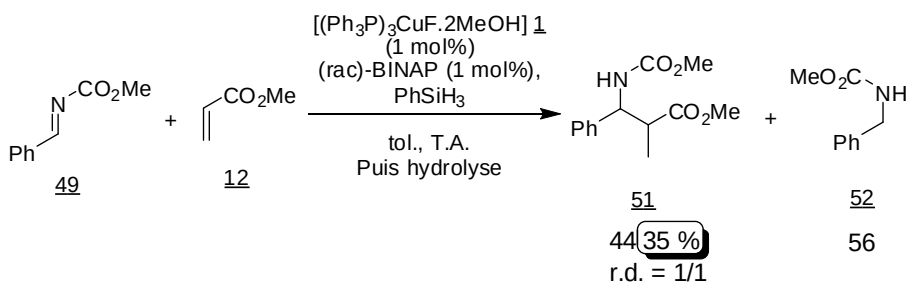


Figure 162

Cependant, la conversion s'est arrêtée à 88 % et la chimiosélectivité de la réaction n'est que de 44 %. De plus, les deux diastéréoisomères ont été obtenus en mélange équimolaire.

Bien que les résultats soient bons en terme d'activité, les sélectivités laissent à désirer. C'est pourquoi, nous avons décidé de suspendre ce projet afin de nous concentrer sur le développement d'autres parties plus prometteuses.

Malheureusement, peu de temps après ces travaux, le groupe du Professeur Shibasaki a rapporté une version énantiosélective de la réaction de Mannich réductrice (voir page 122) (Figure 163).⁶⁶

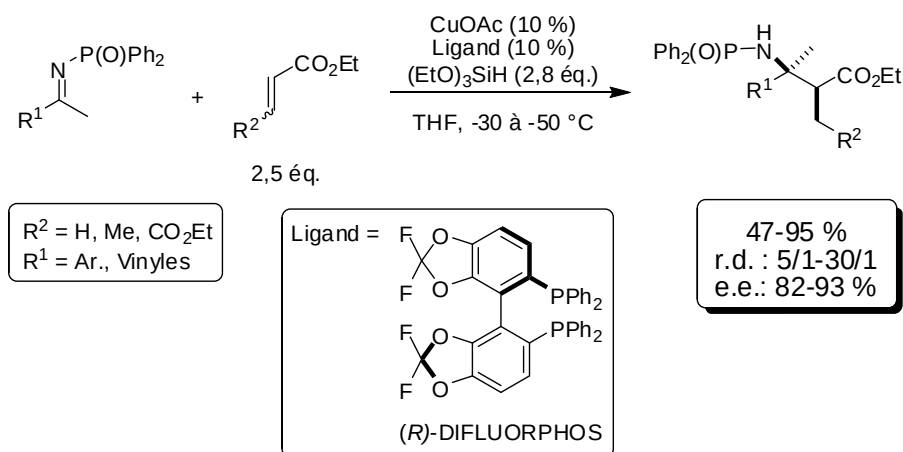


Figure 163

1.3.3. Les époxydes

Les époxydes sont des substrats intéressants pour notre réaction car ils aboutissent aux adduits homoaldols (Figure 164). Ces composés peuvent ensuite cycliser pour donner la lactone correspondante.

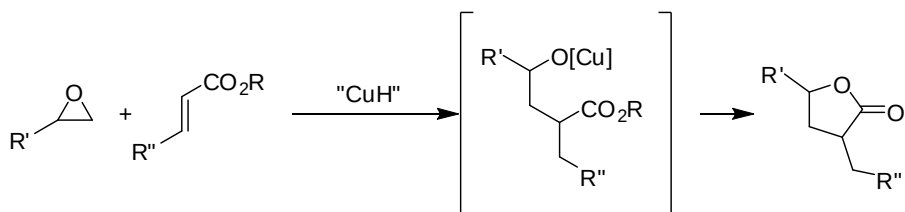


Figure 164

Pour des raisons de simplicité, nous avons sélectionné l'oxyde de cyclohexène 53 comme électrophile modèle. L'intérêt est d'aboutir à des produits de poids moléculaire suffisamment élevés pour résister aux

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

traitements post-opératoires. Un essai a donc été conduit dans les conditions réactionnelles habituelles (Figure 165).

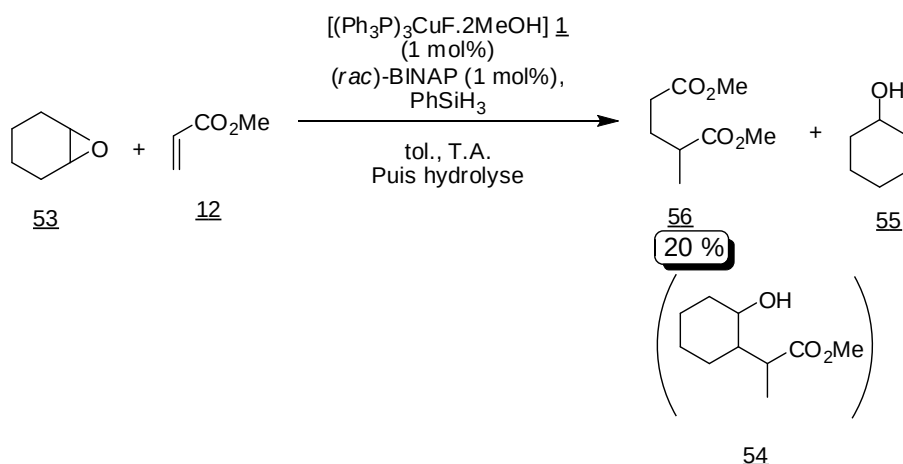


Figure 165

Un gros problème dans le traitement des résultats est survenu. En effet, les R.M.N. du proton et du carbone sont très difficiles à interpréter. Cela est dû entre autres à la présence de larges massifs dans les spectres.

Néanmoins, certaines conclusions ont pu être tirées. La première est que la réaction est complète puisque les pics caractéristiques de l'oxirane de départ **53** ont disparu. Il semble par ailleurs que le cyclohexanol **55** est présent aussi, révélant déjà un manque de chimiosélectivité. D'autre part, la présence de signaux typiques du groupement méthoxy nous indique que des fragments issus de l'acrylate sont présents dans le brut réactionnel. Cela est encourageant car l'acrylate de méthyle et son produit de réduction sont des composés trop volatiles pour résister aux traitements post-réactionnels. La purification par colonne de chromatographie nous a semblé hasardeuse car un grand nombre de produits ont été visualisés en chromatographie sur couche mince. Malgré cela, une distillation fractionnée nous a quand même permis d'isoler le dimère de l'acrylate de méthyle **56**.

Les difficultés d'interprétation des données sont donc en fait dues à la formation d'espèces polymériques dont le degré de polymérisation n'est pas contrôlé (Figure 166).

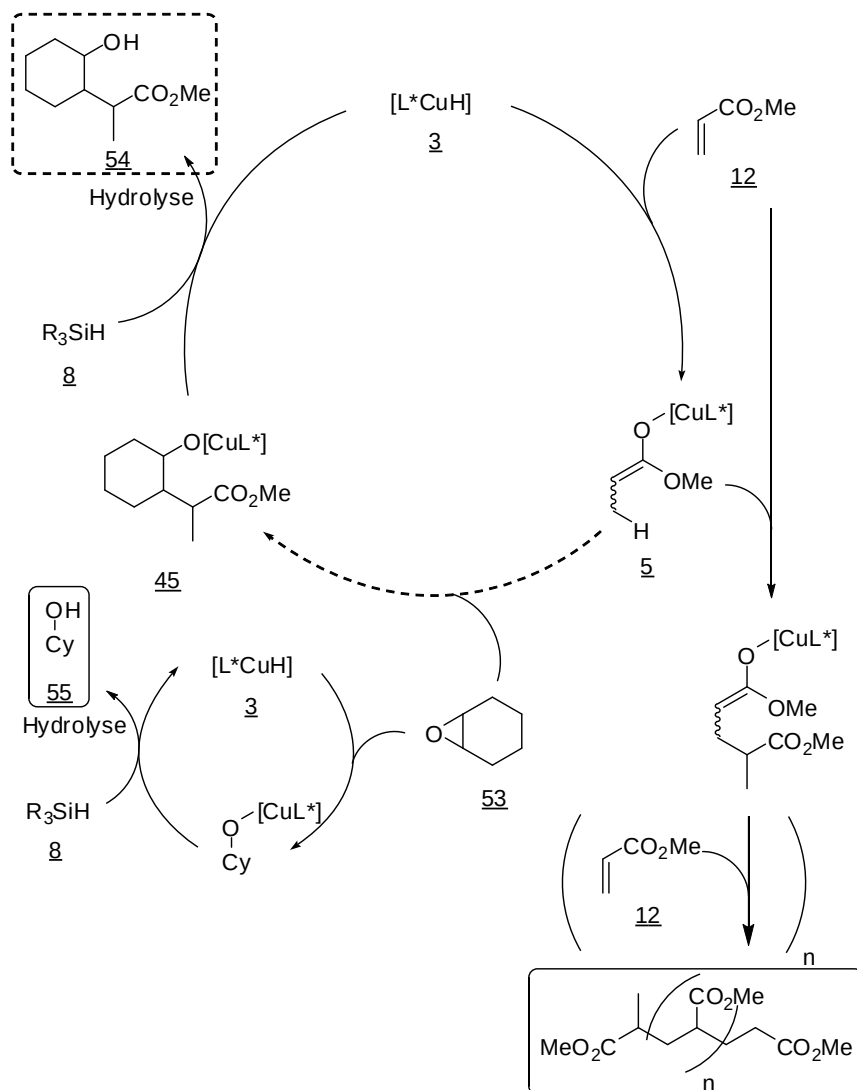


Figure 166

Cela indique que l'énolate de cuivre intermédiaire $\underline{5}$ n'est pas suffisamment réactif vis-à-vis de l'époxyde $\underline{53}$, et qu'il s'additionne sur une molécule

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

d'acrylate 12 n'ayant pas encore réagi. Pendant ce temps, l'hydruire de cuivre procède à la réduction de l'époxyde.

Afin de contrer la réaction de polymérisation et de favoriser l'addition sur l'oxirane, deux stratégies ont été envisagées. La première est de rendre l'électrophile plus réactif. Pour cela, nous avons diminué l'encombrement stérique autour de l'époxyde en utilisant l'oxyde d'isobutène 57 (Figure 167).

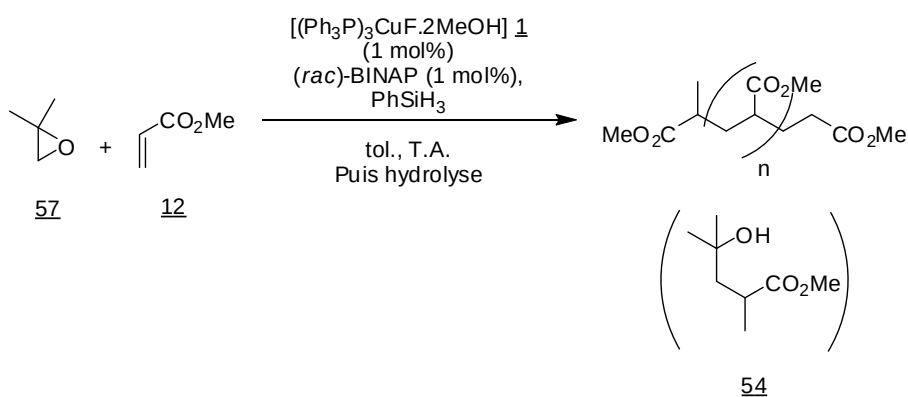


Figure 167

De nouveau, l'adduit désiré n'a pas été obtenu et seul le polyacrylate de méthyle est observé. Ici, ni le réactif de départ, ni son produit de réduction ne sont détectés car ces composés sont volatiles.

Nous avons alors tenté d'activer l'époxyde en additionnant un acide de Lewis, le complexe trifluorure de bore-diéthyléther ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$). Cependant, aucune amélioration n'a été observée.

La deuxième stratégie consiste à diminuer la réactivité de l'énolate en vue de diminuer sa capacité à polymériser. Une réaction a donc été conduite en utilisant du cinnamate de méthyle 58 à la place de l'acrylate 12 (Figure 168). Malheureusement, dans ces conditions, le cinnamate est trop peu réactif et ne

subit même pas la réduction par l'hydrure de cuivre. En fin de réaction, seuls le cinnamate de départ et le cyclohexanol 55 sont obtenus.

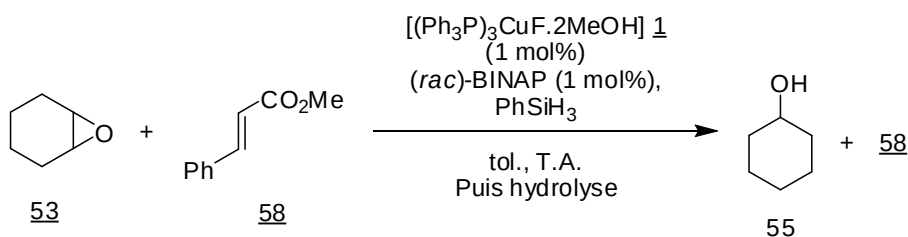


Figure 168

Comme les résultats se sont montrés médiocres, nous avons choisi de nous concentrer sur des projets plus encourageants.

I.3.4. Les halogénations

Nous nous sommes ainsi intéressés aux réactions tandems réduction-halogénations. L'intérêt de la méthodologie est ici de procéder à l'addition formelle de l'halogénure d'hydrogène par inversion de polarité (Figure 169). En effet, c'est l'hydrogène qui est nucléophile et l'halogène électrophile.

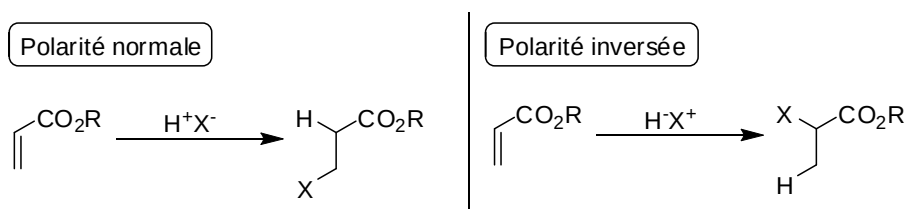


Figure 169

I.3.4.1. Les bromations

Pour que notre réaction fonctionne, il faut pouvoir régénérer l'espèce active 3 en fin de cycle catalytique (Figure 170). C'est pourquoi, nous avons sélectionné le réactif de bromation 59 qui génère un phénolate de cuivre 59B

en fin de réaction. Ce dernier réagit avec l'hydrosilane 8 en régénérant l'hydruure de cuivre 3.

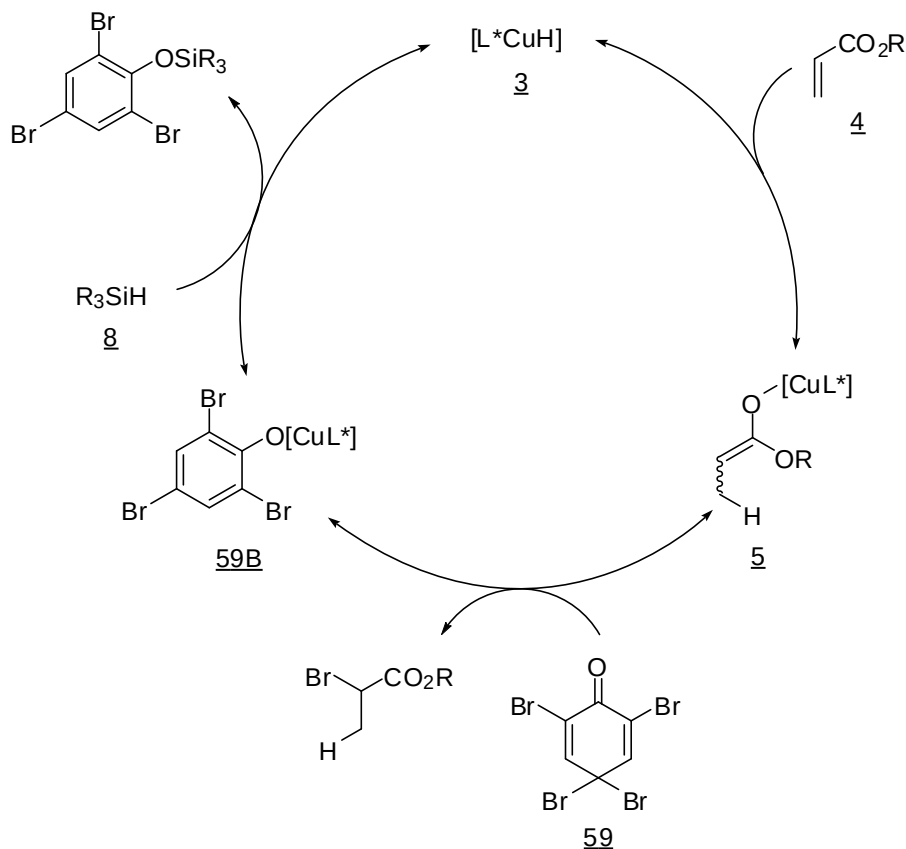


Figure 170

Par ailleurs, l'addition d'un halogène en α d'un carbonyle provoque une baisse de pK_a qui peut favoriser l'épimérisation du produit par déprotonation. Afin de bloquer cet équilibre, l'acrylate a été remplacé par le méthacrylate de méthyle 13 (Figure 171).

Dans ces conditions, nous avons été ravis d'obtenir le produit désiré 60.

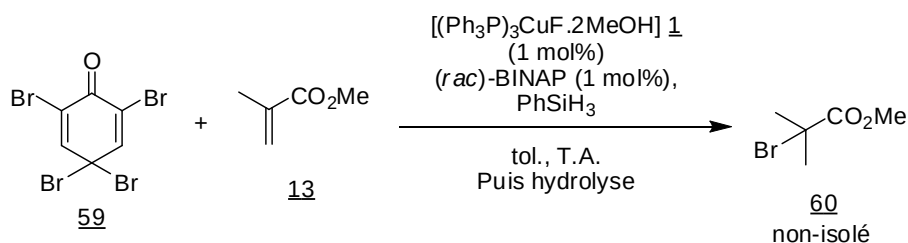


Figure 171

Il est difficile de savoir si la chimiosélectivité est contrôlée. En cas de réduction compétitive de l'électrophile, du bromure d'hydrogène est formé et il est difficile de le quantifier. De plus, cet acide peut réagir avec l'hydruide de cuivre en formant du bromure de cuivre et de l'hydrogène moléculaire (Figure 172).

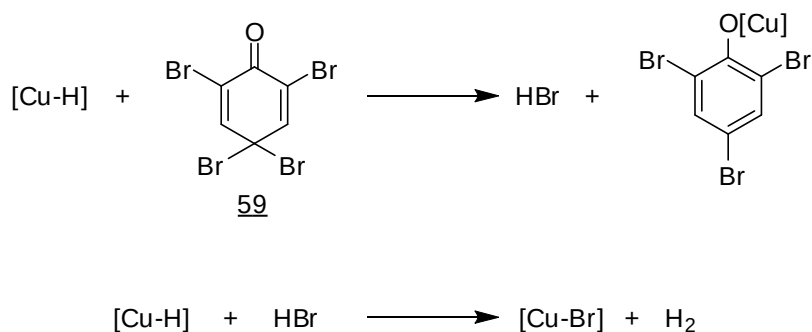


Figure 172

Le nouveau complexe de cuivre est vraisemblablement inactif. Par ailleurs, le produit 60 n'a malheureusement pas pu être isolé, et toutes les tentatives de purification par distillation ou chromatographie ont été infructueuses, car il se dégrade dans les conditions de purification. Cela est dû probablement à l'instabilité du produit qui peut réagir de manière radicalaire ou éliminer du bromure d'hydrogène. Par ailleurs, une tentative de réaction a été conduite dans le THF. Le but était de solubiliser convenablement le réactif de bromation. Toutefois, ce solvant n'est pas compatible avec l'électrophile et il réagit en donnant du bromobutanol (Figure 173).

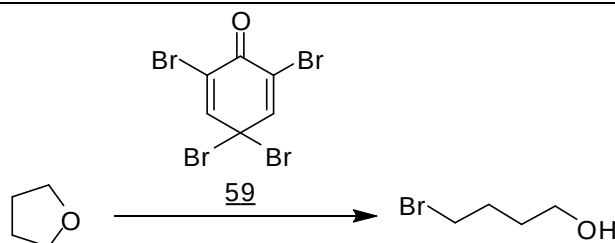


Figure 173

Le développement d'une version énantiosélective a ensuite été entrepris. Cependant, le produit d'halogénéation 60 n'est pas chiral, et un nouveau modèle a été choisi. Il s'agit du 2,3-diméthylacrylate d'éthyle 61. Ce composé a été préparé à partir de l'acide correspondant par estérification de Fisher (Figure 174).¹⁰⁹

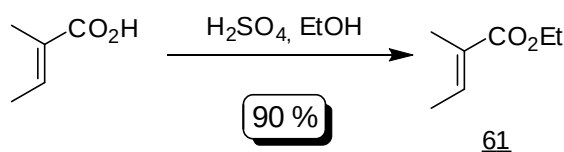


Figure 174

Ce substrat, obtenu avec 90 % de rendement, a ensuite été engagé dans la réaction (Figure 175).

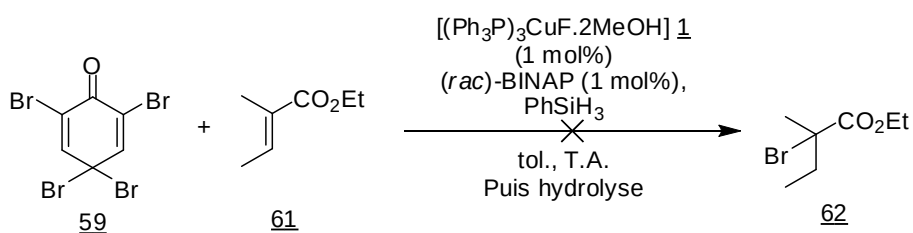


Figure 175

Malheureusement, le produit désiré 62 n'a pas été obtenu. Il semble que le problème se situe au niveau de la réduction puisque le produit de départ est

récupéré. Il est vraisemblable que comme l'oléfine est trisubstituée, l'encombrement stérique empêche l'hydrure de cuivre de s'ajouter.

Un autre problème est l'oxydation du cuivre au cours de la réaction. En effet, les réactifs de bromation électrophile sont des oxydants suffisamment puissants pour oxyder le cuivre (I) en cuivre (II) qui ne possède pas d'activité catalytique dans ces réactions. Cela a été démontré en inversant les ordres d'addition dans la réaction avec le méthacrylate. Tous les réactifs hormis le silane ont été mis en présence et agités durant un quart d'heure. Le milieu prend alors une teinte violette, et lorsque le silane est ajouté, aucune réaction ne se produit. Pour que la réaction fonctionne, il faut donc que la vitesse de réaction tandem soit plus rapide que la vitesse d'oxydation du cuivre.

Afin de développer une version énantiosélective, nous sommes repassés à des alcènes disubstitués, mais cette fois en α et β . A nouveau, le cinnamate de méthyle 58 a été soumis aux conditions de réaction (Figure 176).

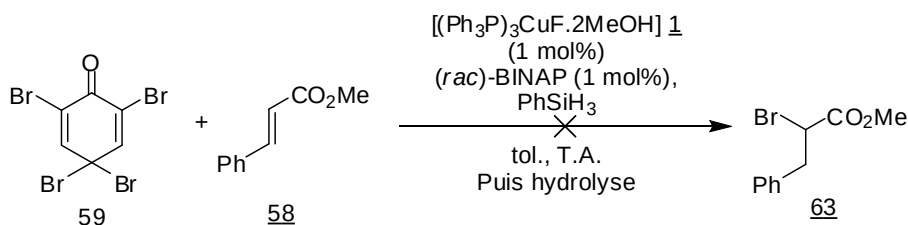


Figure 176

De nouveau, le produit désiré 63 n'est pas observé et l'oléfine de départ 58 est récupérée, indiquant que la vitesse d'oxydation est plus grande que celle de la réaction tandem.

Cette réaction secondaire est extrêmement problématique, car cela rend la réaction non catalytique *stricto sensu*, puisque le catalyseur ne doit pas, par définition, être consommé au cours de la réaction. Cela nous a conduits à

stopper ce projet pour nous concentrer sur d'autres parties du projet de recherche.

I.3.4.2. Les fluorations

Le fluor est un élément dont l'utilisation en chimie organique a connu un développement exponentiel. Ces composés représentent un grand intérêt en chimie médicinale car le fluor est considéré comme isostérique à l'hydrogène mais conduit à des composés dont la stabilité est grandement améliorée.

Nous avons donc tenté de développer la réaction tandem de fluoration réductrice. Cependant, les réactifs de fluoration électrophile disponibles commercialement sont peu nombreux, et rares sont ceux qui présentent une compatibilité potentielle avec notre système catalytique. C'est pourquoi, le réactif 64 a été sélectionné. Notre hypothèse était que le sulfonimide de cuivre 65 résultant de la réaction soit suffisamment réactif vis-à-vis du silane pour régénérer l'hydrure de cuivre 3 (Figure 177). Malheureusement, ce réactif est totalement incompatible avec le système catalytique. Une désactivation complète du catalyseur est observée, et la réaction ne fonctionne pas, quel que soit le substrat (58, 12 ou 13)

Les résultats étant décevants, nous avons décidé de ne pas insister sur le développement de cette réaction.

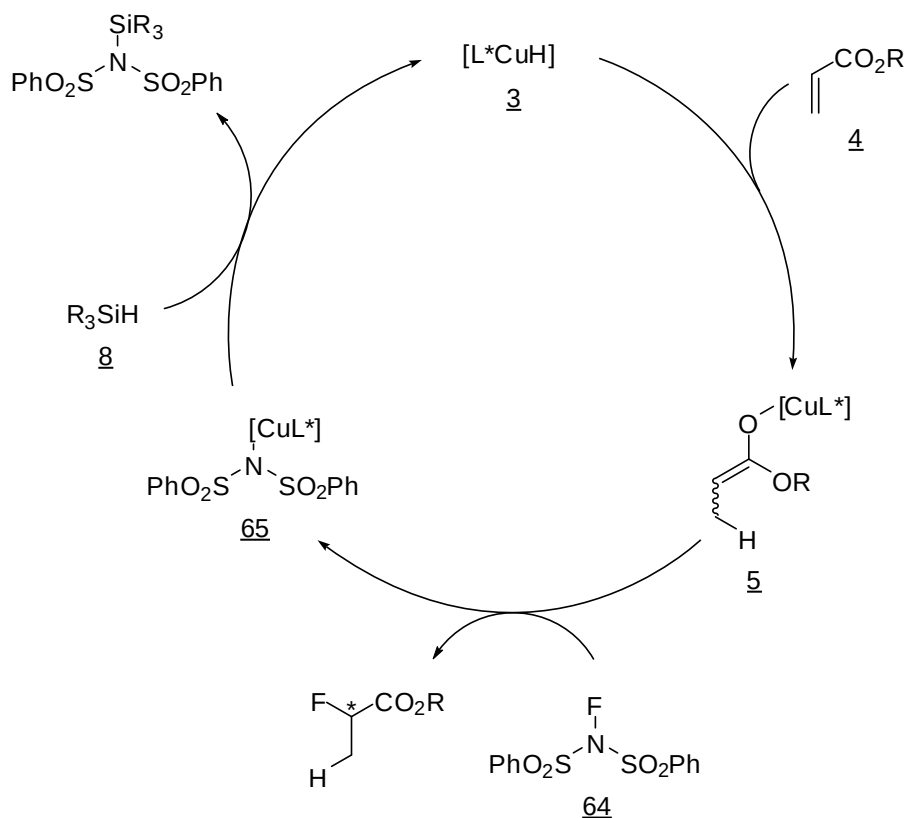


Figure 177

1.3.5. Bilans

L'extension du système catalytique à d'autres électrophiles a soulevé de grands problèmes de réactivité.

Les imines activées par des groupements sulfonyles ou phosphinoyles ne donnent pas de réaction, et les carbamoyles donnent une bonne réactivité mais de faibles chimio- et diastéréosélectivités.

Les époxydes, quant à eux, semblent totalement inertes vis-à-vis de l'énolate de cuivre intermédiaire qui initie alors des réactions de polymérisation.

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

La réaction de bromation donne bien le produit halogéné correspondant, mais le catalyseur est consommé dans une réaction secondaire d'oxydation du complexe de cuivre. De plus, les substrats qui peuvent être employés sont très limités.

Enfin, les réactions de fluoration n'ont jamais donné le composé fluoré correspondant car le réactif de fluoration utilisé se limite à l'oxydation du catalyseur. Par conséquent, le développement de nouveaux systèmes catalytiques nous a semblé une bonne piste de recherche.

I.4. Développement de nouveaux systèmes catalytiques

I.4.1. Introduction

Bien que les réactions tandems basées sur des hydrures de cuivre complexés par des diphosphines aient donné d'excellents résultats pour les réactions entre des esters α,β -insaturés et des aldéhydes ou des cétones, l'extension à d'autres familles de partenaires s'est révélée très problématique. Le problème le plus important rencontré jusqu'ici est la chimiosélectivité. Bien souvent, la réaction souffre d'un manque de sélectivité du catalyseur vis-à-vis de l'accepteur de Michael. Il en résulte la réduction compétitive de l'électrophile qui ne peut plus réagir avec le nucléophile intermédiaire. C'est pourquoi nous avons travaillé au développement de nouveaux systèmes catalytiques en vue de résoudre ce problème, tout en gardant en vue le développement de versions énantiosélectives de ces réactions. Par ailleurs, notre hypothèse est que le manque de sélectivité potentielle est dû à la présence de triphénylphosphine dans le milieu. Il a été montré dans notre laboratoire que le précurseur de cuivre $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{CuF} \cdot 2\text{MeOH}]$ **1** mis en

présence d'un silane génère le réactif de Stryker (Figure 178). Ce composé peut potentiellement poser problème dans la réaction, en particulier s'il est plus réactif que l'espèce active supposée 3. La diphosphine n'interviendrait donc pas dans le processus. Ce phénomène peut expliquer les problèmes de chimio-, diastéréo- et énantiosélectivités.

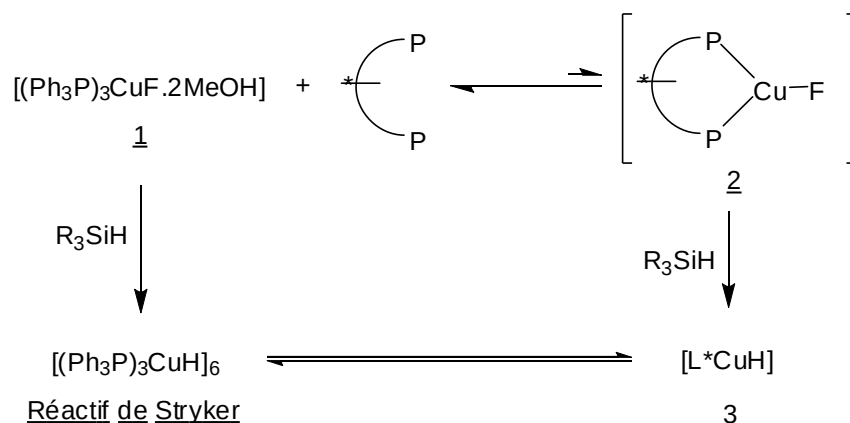


Figure 178

1.4.2. Les phosphites

Notre première stratégie a été l'utilisation d'autres ligands que les diphosphines en l'occurrence les phosphites. L'intérêt de ces ligands est qu'ils sont moins σ donneurs et plus π accepteurs que les phosphines. Ce changement de propriété devrait aboutir à un changement de comportement de l'espèce active. Nous espérons ainsi obtenir un hydruure de cuivre plus « mou » et donc favoriser la réduction conjuguée vis-à-vis de la réduction compétitive de l'aldéhyde.

Cependant, la formation de l'espèce active dans le système usuel repose sur la formation d'un chélate 2 entre la diphosphine et le cuivre (Figure 178). Ce sont des facteurs entropiques et non enthalpiques qui déplacent l'équilibre vers la formation du complexe 2.

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

Néanmoins, avec d'autres substituants sur le phosphore, les facteurs enthalpiques ne peuvent plus être négligés, et il n'est pas certain que l'équilibre soit déplacé vers la formation du chélate de cuivre. Il faut donc un système dans lequel les phosphines seraient absentes, ce qui implique un changement de précurseur de cuivre. Malheureusement, le complexe 1 est l'un des rares composés de cuivre (I) complexé par anion issu de la deuxième ligne du tableau périodique qui soit stable à l'air. Nous nous sommes donc attelés à la synthèse d'un alcoolate de cuivre (I), en sélectionnant le 4-tertiobutylphénolate comme anion. L'intérêt réside dans sa plus grande solubilité en milieu organique et sa moins grande réactivité que les alcoolates. Ces derniers présentent un pKa dans le DMSO de l'ordre de 29 alors que les phénolates se situent plutôt autour de 19,¹¹⁰ et ces derniers sont donc moins réactifs. Ce précurseur est obtenu par traitement d'un complexe cationique de cuivre par le sel potassique du phénol (Figure 179). Il est très important de n'utiliser que des réactifs correctement séchés et de dégazer le solvant, car le composé désiré 66 est extrêmement sensible à l'oxydation et à l'humidité. Il est d'ailleurs conservé et manipulé en boîte à gants.

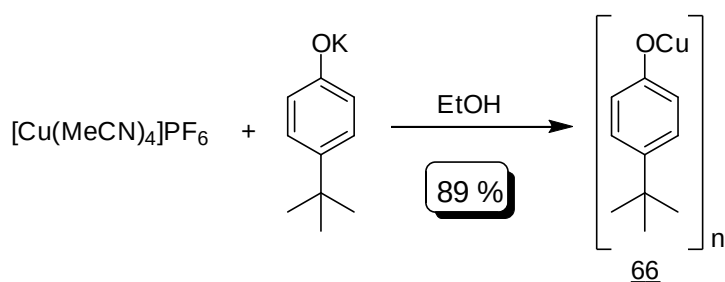


Figure 179

Parallèlement, plusieurs phosphoramidites ont été préparées en traitant l'hexaméthylphosphoramidite (HMPT) par un équivalent de bisphénol chiral

(Figure 180). Le faible rendement en composé L18 s'explique par une dégradation du produit lors de sa purification par chromatographie sur gel de silice alors que les deux autres ont été purifiés par recristallisation.

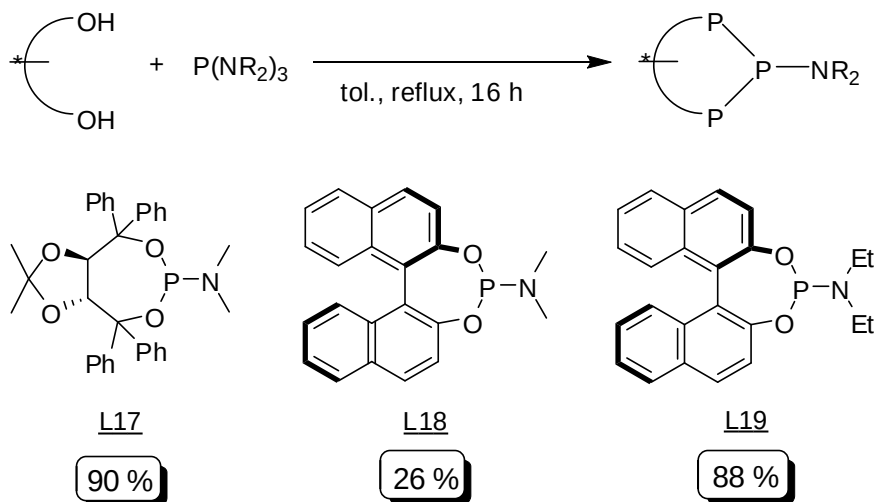


Figure 180

Ces composés en main, nous les avons testés, ainsi que d'autres ligands disponibles commercialement ou gracieusement fournis par d'autres laboratoires (Figure 181), dans la réaction standard d'aldolisation réductrice de l'acrylate de méthyle avec le cyclohexanecarboxaldéhyde. Les conditions optimisées ont été utilisées avec 1 mol% de complexe de cuivre 66 et 2 équivalents de phosphore par cuivre.

De manière générale, les résultats (Tableau 5), analysés par chromatographie gazeuse, sont assez décevants. Les conversions sont souvent très faibles et les chimiosélectivités très variables. Les excès diastéréoisomériques ne dépassent pas les 20 % et les énantiosélectivité 37 %. Enfin seuls cinq ligands ont donné des conversions supérieures à 50 %.

Le ligand (*R,R*)-"TROST" L20 a donné une excellente conversion et une très bonne chimiosélectivité, supérieure à 90 %. Malheureusement, les quatre stéréoisomères sont obtenus en quantité quasi équimolaire.

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

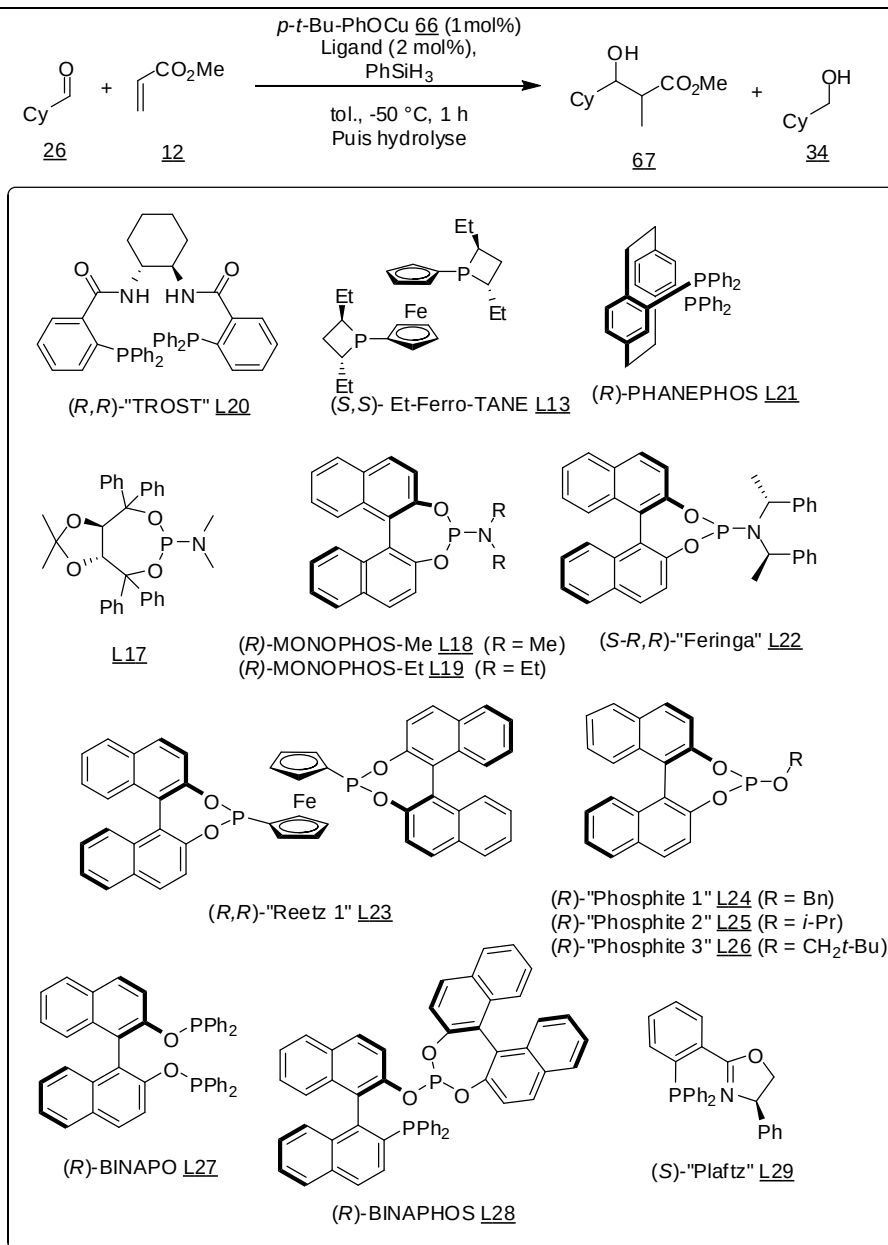
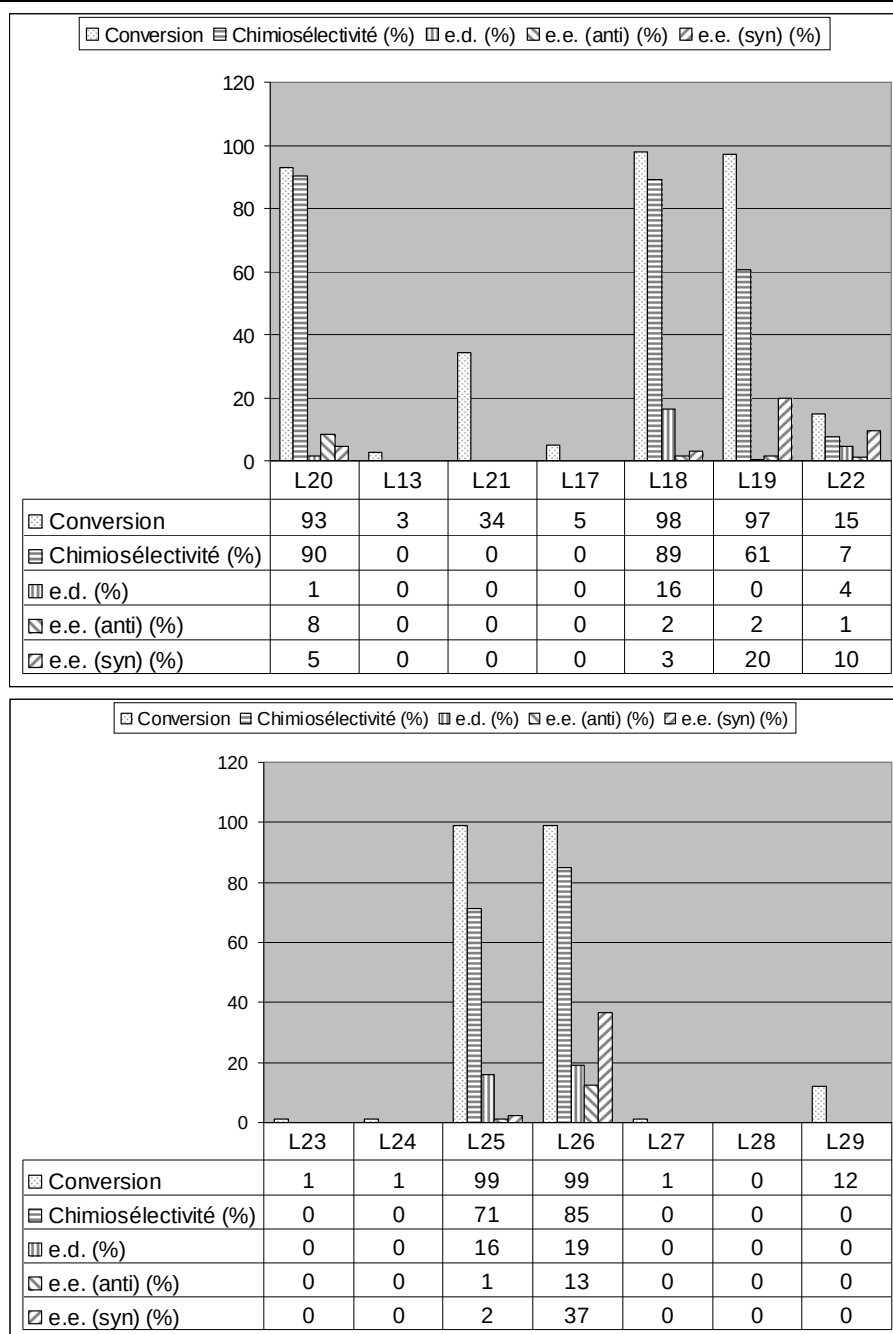


Figure 181

Développements de nouveaux systèmes catalytiques



Résultats déterminés par chromatographie gazeuse

Tableau 5

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

Le ligand (S,S)- Et-Ferro-TANE L13 n'a pas donné de réaction.

La (R)-PHANEPHOS L21 a abouti à une faible conversion, mais la chimiosélectivité est nulle.

De manière surprenante, la phosphoramidite L17 n'a pas donné de réaction.

Les ligands MONOPHOS L18 et L19 ont tous deux abouti à de bonnes conversions. Le premier donne une excellente chimiosélectivité, de l'ordre de 90 %, alors que le second ne donne qu'une plus faible proportion de l'adduit 67. Le L18 donne un faible excès diastéréoisomérique (16 %), alors que L19 n'en donne pas. Les excès énantiomériques sont négligeables, excepté pour L19 qui génère 20 % sur l'isomère *syn*.

La phosphoramidite L22 aboutit à des résultats décevants tant en termes d'activité que de sélectivité. La conversion n'est que de 15 %, avec une chimiosélectivité de seulement 7 % et un excès diastéréoisomérique de 4 %. Les excès énantiomériques ne dépassent pas 10 %.

La phosphonite L23 et la phosphite L24 ne génèrent pas d'activité catalytique.

Les phosphites L25 et L26 aboutissent à des conversions complètes accompagnées de bonnes chimiosélectivités, respectivement 71 et 85 %. Par contre, les excès diastéréoisomériques sont modestes (16 et 19 %). Le ligand L25 ne montre aucune énantiosélectivité contrairement au L26 qui aboutit aux meilleurs excès de cette série avec 13 % d'excès sur l'isomère *anti* et surtout 37 % sur le *syn*. Ces résultats, bien qu'encourageants, sont toutefois relativement faibles comparés à ce qui peut être obtenu avec les ligands de la famille TANIAPHOS.

Enfin, les ligands L27, L28 et L29 ne permettent pas d'obtenir l'adduit désiré 67.

En conclusion, les résultats ne sont pas bons, bien que leur variabilité soit importante. Il est très surprenant que des composés présentant des similitudes structurales importantes aboutissent à des résultats si différents. C'est pourquoi la reproductibilité de la réaction a été mise en question. Pour vérifier cette hypothèse, la réaction a été réalisée à nouveau avec les ligands (Figure 182) qui nous semblaient représentatifs des résultats (Tableau 6).

Alors que la diphosphine L20 donnait de bons résultats précédemment, une très faible conversion est cette fois obtenue (8 %).

La phosphoramidite L17, qui ne donnait pratiquement pas de réaction, aboutit à une conversion de 36 %, toutefois sans chimiosélectivité.

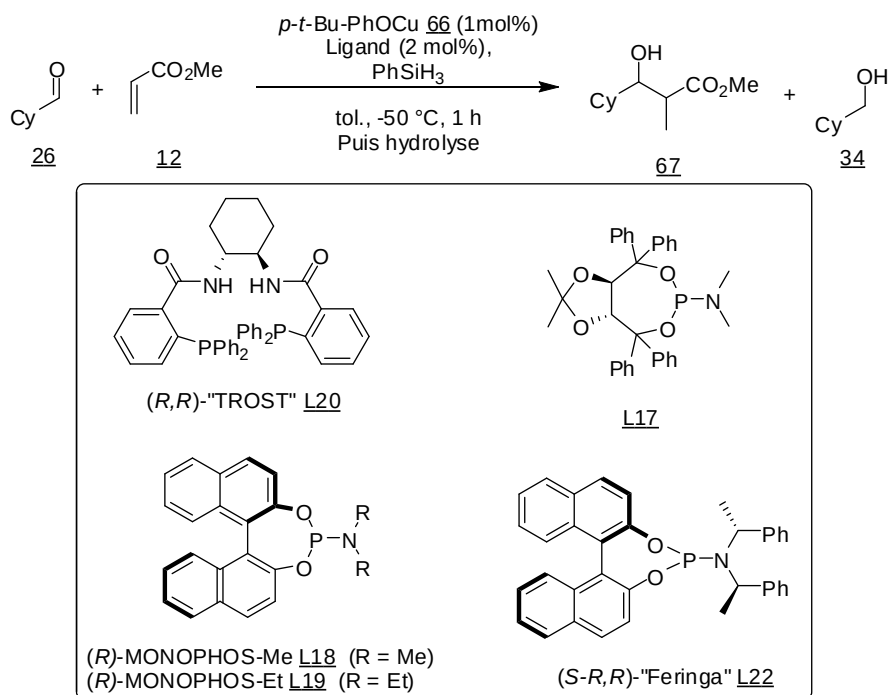


Figure 182

Le ligand L18, qui donnait de bons résultats au niveau de la conversion, génère 21 % de conversion. De manière intrigante, la chimiosélectivité est plus faible que précédemment (46 %) tout comme l'excès

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

diastéréoisomérique (11 %). Les excès énantiomériques, auparavant négligeables, présentent maintenant des valeurs plus intéressantes, 6 % sur l'isomère *anti* et surtout 31 % sur le *syn*.

Dans cette série, le ligand L19 est le seul à donner des valeurs similaires à celles obtenues dans la série précédente.

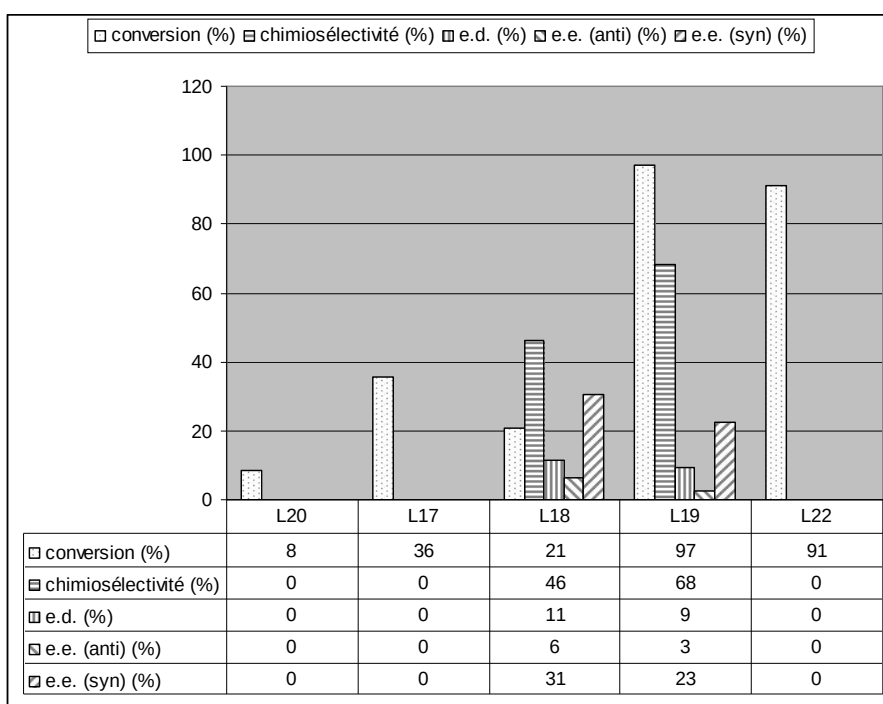


Tableau 6

Enfin, le composé L22 qui aboutissait à de mauvais résultats au niveau de l'activité et de bonnes sélectivités, montre cette fois une conversion presque complète (91 %). Par contre, aucunes chimio- diastéreo- et énantiosélectivités ne sont observées. Ces résultats fluctuants sont probablement dûs à l'extrême sensibilité du phénolate de cuivre à l'oxydation. Toutefois, augmenter les taux catalytiques n'est pas une bonne

solution, puisque manifestement les produits de dégradation du sel de cuivre influent grandement sur le comportement du système catalytique.

Cette voie n'étant donc pas viable, l'utilisation de précurseurs de cuivre stables a été privilégiée.

Comme les complexes fluorés ou oxygénés de cuivre (I) sont généralement sensibles à l'oxydation, nous nous sommes tournés vers les complexes de cuivre (II). Nous avons supposé que les conditions réactionnelles sont suffisamment réductrices pour permettre la génération de l'espèce active cuivre (I).

Afin de valider cette hypothèse, divers composés de cuivre (II) ont été testés en présence de (S)-BINAP (Figure 183). Nous avons d'abord voulu vérifier l'influence de la triphénylphosphine sur les résultats obtenus avec une réaction déjà connue. Si les résultats sont différents de ceux obtenus avec le $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{CuF} \cdot 2\text{MeOH}]$ **1**, cela pourrait impliquer la participation de la triphénylphosphine au cycle catalytique.

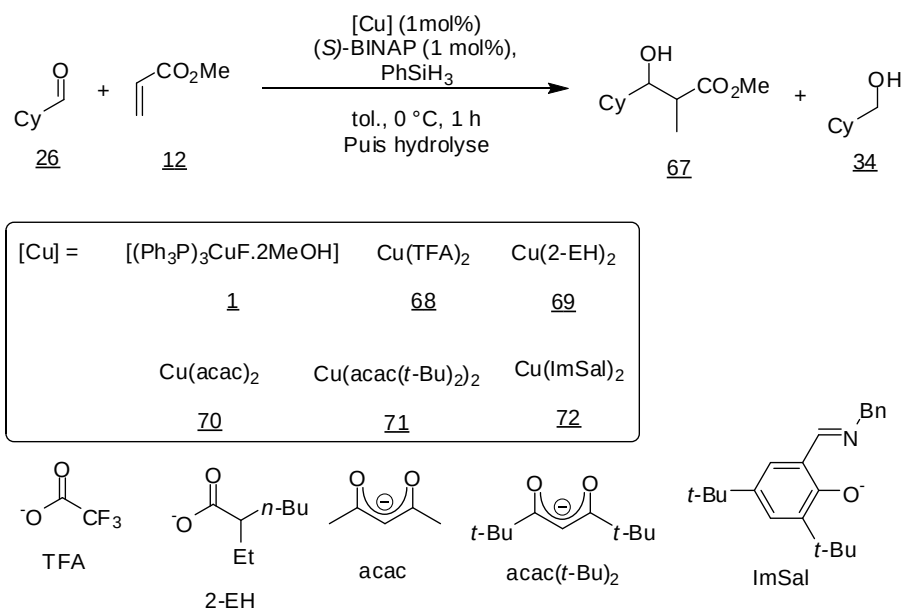


Figure 183

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

Les contre-anions ont été sélectionnés afin d'assurer une bonne solubilité en milieu organique. Les résultats sont présentés dans le Tableau 7. En présence du complexe **1** la conversion est totale, la chimiosélectivité 61 %, l'excès diastéréoisomérique 9 % et les excès énantiomérique sont de 29 % sur les deux isomères.

Le trifluoroacétate de cuivre (II) ne donne pas de réaction tandem, mais aboutit tout de même à la réduction de l'aldéhyde. Cela indique que ce complexe n'est pas capable de générer l'hydruire de cuivre (I) nécessaire à la réaction avec l'acrylate. Cependant, l'aldéhyde est consommé dans les conditions réactionnelles, indiquant une activité catalytique de réduction de l'aldéhyde.

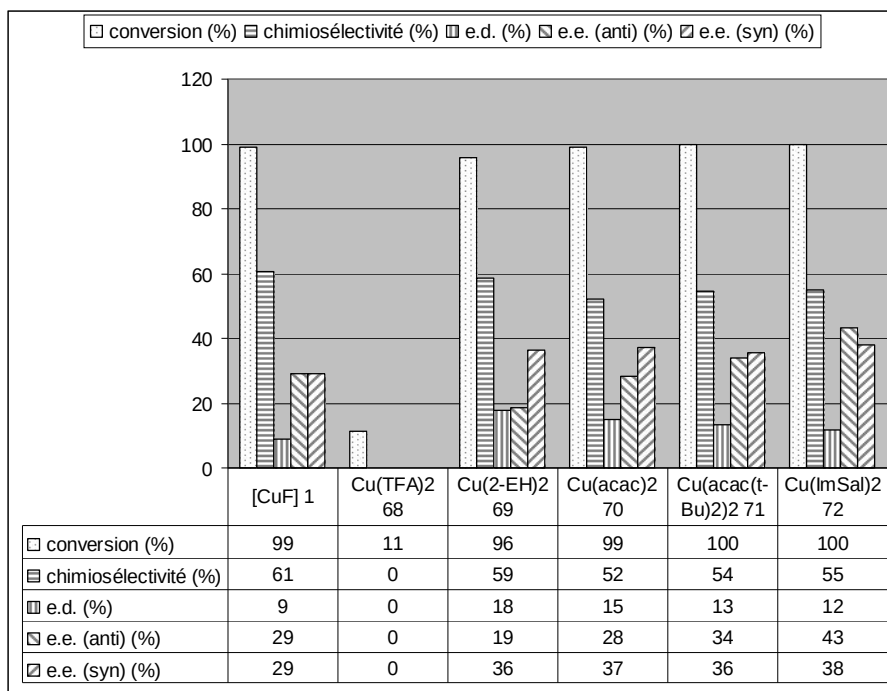


Tableau 7

Le 2-éthylhexanoate de cuivre (II) 69 montre une conversion et une chimiosélectivité semblables à celles obtenues avec le complexe 1. L'excès diastéréoisomérique est par contre doublé et atteint 18 %. L'excès énantiomérique sur l'isomère *anti* est diminué (19 %) alors que celui sur le *syn* est augmenté (36 %).

L'acétylacétonate de cuivre (II) génère une conversion complète avec une chimiosélectivité légèrement plus faible (52 %). L'excès diastéréoisomérique est de 15 %, l'excès énantiomérique sur l'isomère *anti* est du même ordre que celui obtenu avec le complexe 1. Par contre, celui sur l'isomère *syn* est de 37 % contre 29 % précédemment.

En utilisant un acétylacétonate de cuivre (II) portant des groupements tertibutyle 71, peu de variations dans les résultats sont observées.

Enfin, l'iminosalicylate de cuivre (II) 72 aboutit à une conversion complète, une chimiosélectivité de 55 % et un excès diastéréoisomérique de 12 %. Les énantiosélectivités sont les meilleures de la série avec 43 et 38 %, respectivement sur l'isomère *anti* et *syn*.

De manière générale, les chimiosélectivités sont inférieures à celles obtenues avec le fluorure de cuivre 1. Les autres sélectivités sont, elles, généralement supérieures, ce qui nous permet de tirer certaines conclusions.

La première est que l'aldéhyde est réduit dans les conditions réactionnelles sans passer par la génération d'un hydrure de cuivre (I) qui, lui, est plus sélectif vis-à-vis de la réduction de l'acrylate. Cela explique la baisse de chimiosélectivité observée.

La deuxième conclusion est que le fluorure de cuivre (I) 1 aboutit à des baisses de sélectivité, indiquant la participation de la triphénylphosphine à un cycle catalytique racémique.

En conclusion, les sels de cuivre (II) ne permettent pas d'améliorer la chimiosélectivité de la réaction. Au contraire, ils favorisent la réaction

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

secondaire de réduction de l'aldéhyde. C'est pourquoi nous avons arrêté ici leur emploi.

1.4.3. Bilans

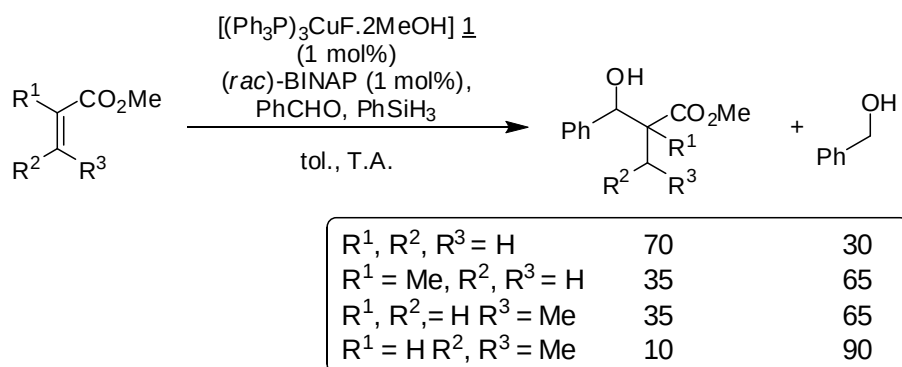
L'emploi de phosphites est très problématique, car cela nécessite l'utilisation d'autres précurseurs de cuivre. Le premier, le phénoxyde est extrêmement sensible à l'oxydation, rendant sa manipulation et son utilisation peu pratiques. Les sels cuivre (II) présentent l'avantage d'être stables à l'air, mais ils semblent favoriser la réaction secondaire de réduction de l'aldéhyde, diminuant la chimiosélectivité de la réaction. De plus, les phosphites et les autres ligands testés ne permettent pas d'obtenir de meilleurs résultats que les phosphines.

I.5. Conclusions

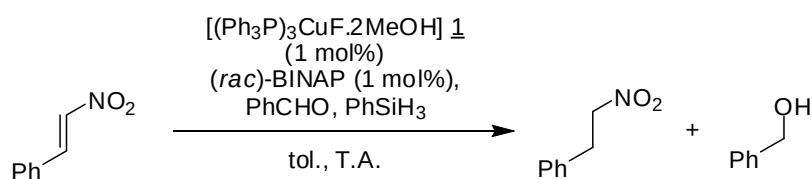
L'extension du système catalytique basé sur des complexes cuivre-phosphore à d'autres familles de partenaires s'est heurtée à de nombreuses difficultés, principalement de sélectivité, mais aussi de réactivité.

La première étape a été l'étude de différentes oléfines électrodéficientes.

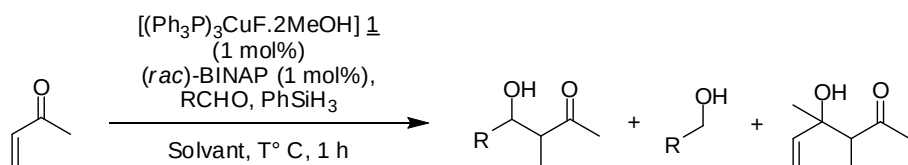
Lorsque l'acrylate est substitué par un groupement carboné, une baisse sévère de la chimiosélectivité est observée, et l'adduit désiré devient le produit minoritaire dans la réaction.



Avec un nitroalcène, le nitronate de cuivre intermédiaire semble trop peu réactif, et seuls les produits de réduction des deux partenaires sont obtenus.

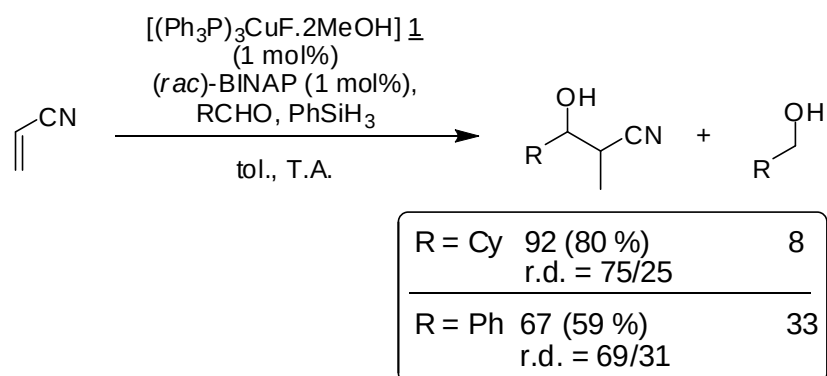


Les énone posent ce problème aussi avec en outre un manque de sélectivité durant la réaction aldol qui aboutit à une dimérisation de la cétone.

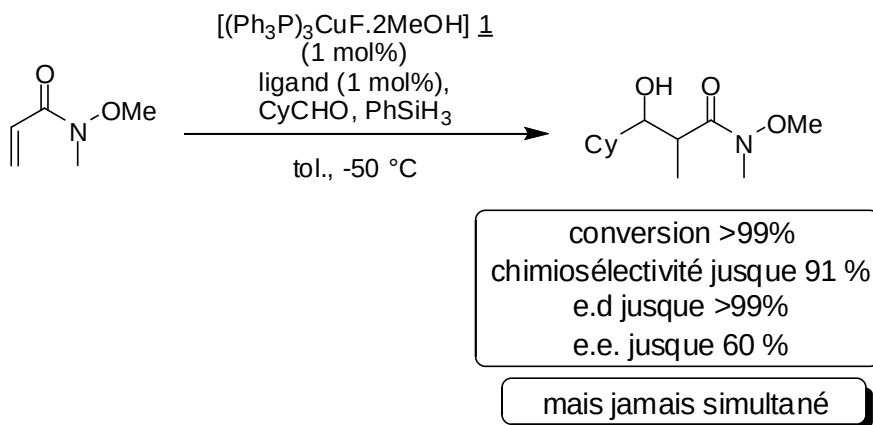


Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores

Les nitriles, d'abord prometteurs avec le cyclohexanecarboxaldéhyde, se sont montrés moins encourageants avec le benzaldéhyde, que ce soit au niveau de la chimiosélectivité que de la diastéréosélectivité.



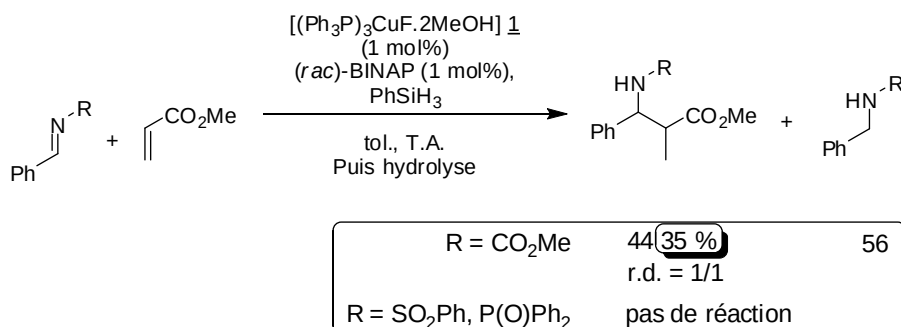
L'acrylamide de Weinreb qui paraissait dans un premier temps très encourageante, s'est montrés très capricieuse durant l'optimisation des conditions réactionnelles. Finalement, aucunes conditions satisfaisantes n'ont pu être dégagées.



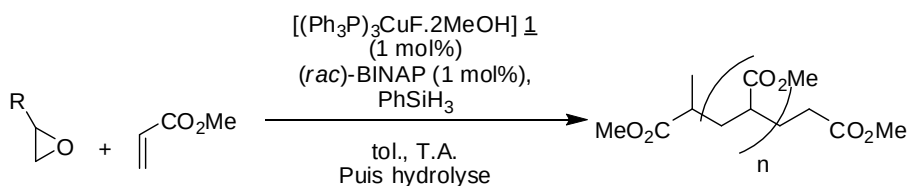
Le passage à d'autres types d'électrophiles s'est révélé encore plus problématique.

Conclusions

L'utilisation d'imines s'est heurtée à des problèmes de réactivité et lorsqu'un groupement activant adéquat a été trouvé, des problèmes de sélectivités sont apparus.

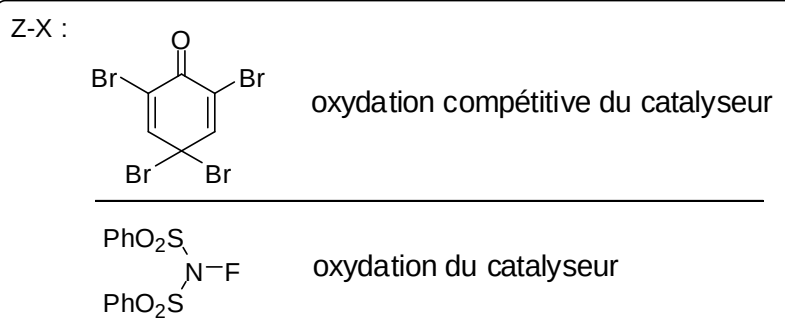
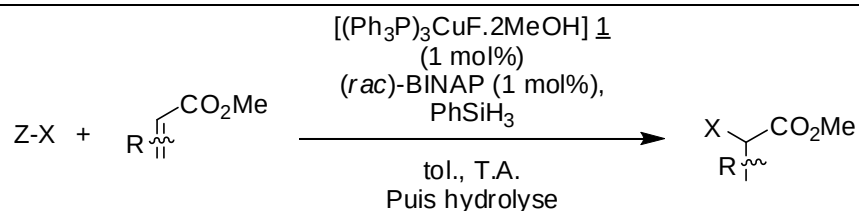


Les époxydes se sont montrés totalement inertes vis-à-vis de l'énolate de cuivre intermédiaire et la polymérisation de l'accepteur de Michael a été observée.



Les réactifs d'halogénéation se sont révélés incompatibles avec le système catalytique puisqu'ils mènent à l'oxydation du catalyseur. Néanmoins, il est dans certains cas possible d'obtenir le produit désiré en tirant parti de la haute activité du système.

Chapitre 2 : Les réactions tandems aldols réductrices catalysées par des complexes cuivre-phosphores



L'utilisation d'autres familles de ligands phosphorés a requis l'introduction d'autres précurseurs de cuivre. Le phénoxyde de cuivre (I) s'est montré très difficile d'emploi, car extrêmement sensible à l'oxydation, et des problèmes importants dans la reproductibilité de la réaction ont été observés. Les complexes de cuivre (II) sont plus fiables en ce qui concerne la reproductivité des résultats, mais ils semblent plus sélectifs de la réduction de l'aldéhyde. Enfin, l'utilisation d'autres familles de ligands phosphorés n'a pas permis d'améliorer les résultats obtenus, que ce soit la chimio-, la diastéréo- ou l'énantiosélectivité.

Le système catalytique basé sur des complexes cuivre-phosphore est en fait spécifique de la réaction entre des énoates et des aldéhydes ou des cétones. L'extension à d'autres familles de partenaires n'a pas pu être réalisée, nous obligeant à nous tourner vers d'autres systèmes catalytiques.

**Chapitre 3 : Les réactions
tandems aldols
réductrices basées sur
des complexes cuivre-
diaminocarbènes**

I. Introduction

Comme les ligands à base de phosphore ne nous ont pas permis d'obtenir des résultats convaincants en terme de chimiosélectivité, nous nous sommes intéressés aux diaminocarbènes. Ces ligands présentent des propriétés électroniques particulières car ils sont fortement σ donneurs et faiblement π accepteurs.¹¹¹ D'autre part, leurs propriétés stériques sont très différentes, parce que les substituants se projettent vers le métal (voir IV.1).⁶⁹ Par ailleurs, des diaminocarbènes de cuivre ont auparavant été testés avec succès dans des réactions de réduction conjuguée et d'hydrosilylation de cétones (voir introduction bibliographique).

II. Travaux préliminaires

Les diaminocarbènes de cuivre semblent donc présenter des propriétés intéressantes en réduction. C'est pour cette raison que nous avons été attirés par leur emploi en réaction tandem. Le complexe 73 a été préparé par le Professeur Olivier Riant en suivant un protocole modifié de la littérature (Figure 184).¹¹² La première étape est une amination réductrice dont le rendement est quantitatif et qui aboutit à une diamine. La diamine est traitée avec l'orthoformate de triéthyle en milieu acide pour donner le sel d'imidazolinium correspondant. Le complexe 73 est finalement obtenu en soumettant le sel d'imidazolinium à du tertiobutoxyde de potassium et du chlorure cuivreux.

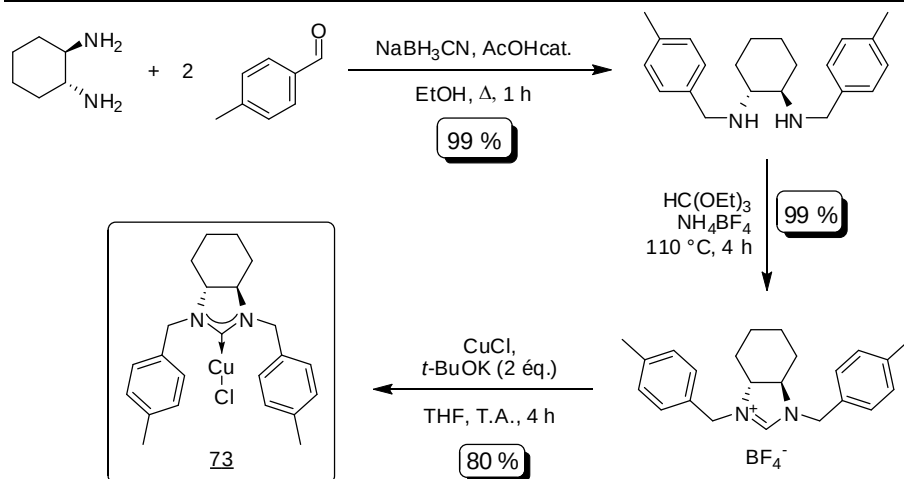


Figure 184

Nous avons ensuite testé ce complexe **73**, activé avec du tertibutoxyde de potassium, dans la réaction entre l'acrylate de méthyle **12** et le cyclohexanecarboxaldéhyde **26** (Figure 185).

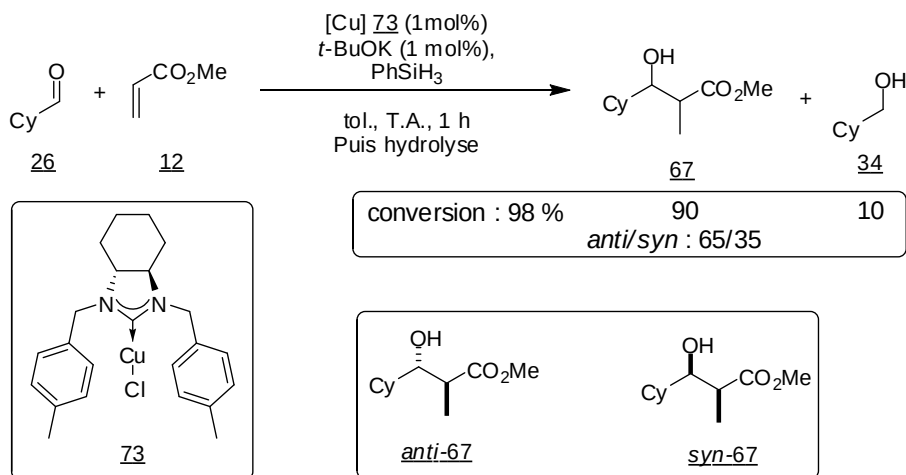


Figure 185

Les résultats, analysés par chromatographie gazeuse, se sont montrés très encourageants, avec une conversion de 98 % en une heure. De plus, la chimiosélectivité est excellente avec 90 % de l'adduit **67** et seulement 10 %

de l'alcool 34. Une telle sélectivité à température ambiante est exceptionnelle car avec les conditions précédentes, la chimiosélectivité est de 70 %. Enfin, le rapport diastéréoisomérique est de 65/35 en faveur de l'isomère *anti*. Bien que la valeur soit encourageante, c'est surtout l'inversion de sélectivité qui est intéressante, puisque les phosphines donnent majoritairement l'isomère *syn*. Par contre, aucune énantiosélectivité n'a été observée.

III. Développement de complexes prêts à l'emploi

Afin que la réaction se déroule, il est nécessaire de convertir le chlorure de cuivre en alcoolate pour permettre la métathèse de liaison σ avec le silane.

Cependant, l'activation avec un alcoolate présente une grande limitation au système. D'abord, la méthodologie est moins pratique, puisqu'il faut ajouter un réactif de plus. Ensuite, la présence d'une base dans le milieu est potentiellement problématique, parce qu'elle peut provoquer l'épimérisation du centre en α de l'ester, voire une réaction de rétro-aldol. Enfin, la présence de sels dans le milieu peut aboutir à des changements de réactivité.

Par conséquent, nous nous sommes attelés au développement de complexes de cuivre stables à l'air, et prêts à l'emploi. Pour cela, il faut un anion fluorure ou alcoolate suffisamment réactif pour réagir avec le silane. En même temps, ces anions aboutissent souvent à des composés sensibles à l'oxydation et les propriétés stériques et électroniques de l'anion devront être modulées.

Notre première stratégie a été d'effectuer un échange de ligands (Figure 186), en traitant le complexe 73 avec du fluorure d'argent.

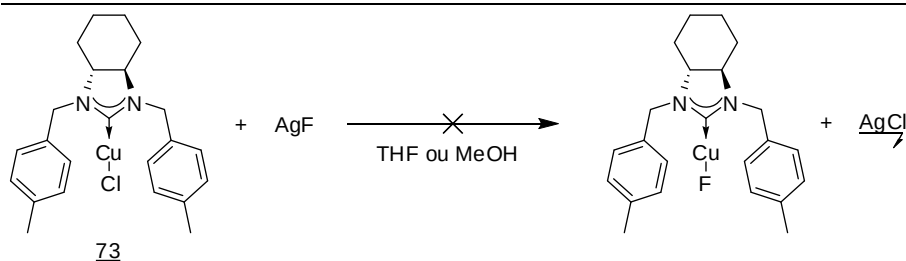


Figure 186

Malheureusement, aucune réaction ne s'est produite et la faible solubilité du sel d'argent en milieu organique peut être une explication à ce résultat.

Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation de diaminocarbènes de cuivre (II) (Figure 187).

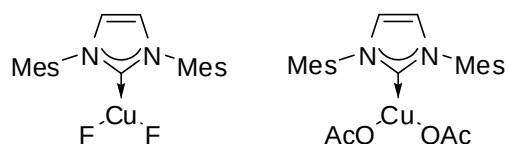


Figure 187

Ces complexes ont été synthétisés par le Professeur Olivier Riant en utilisant un mode opératoire décrit dans la littérature (Figure 188).⁷²

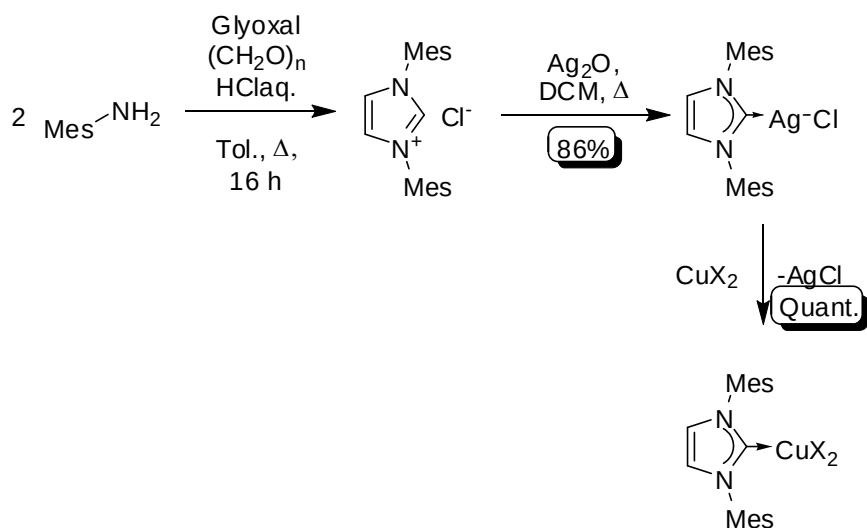


Figure 188

Chapitre 3 : Les réactions tandems aldols réductrices basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes

Ils ont été rapportés dans la publication de référence comme des précurseurs efficaces d'hydrures de cuivre (I) capables de procéder à des réductions conjuguées. A notre grande surprise, ces deux complexes se sont révélés totalement inactifs dans la réaction tandem.

Nous sommes donc revenus sur les complexes de cuivre (I), mais en nous concentrant sur des complexes oxygénés. Afin d'obtenir un complexe qui ne nécessite pas d'activation, nous avons pensé qu'il faudrait un contre-anion de type fluorure ou alcoolate. Cependant, notre hypothèse était que ni le fluorure, ni un simple alcoolate n'aboutirait à un complexe stable à l'air. Notre hypothèse était qu'il faudrait un ligand oxygéné qui présente un pKa inférieur et un mode de coordination bidentate. Avec un pKa diminué, le complexe serait moins sensible à l'hydrolyse et à l'oxydation car la liaison cuivre-oxygène serait moins réactive. Différents complexes ont été obtenus en traitant le complexe chloré 74, préparé en suivant un protocole de la littérature,⁷⁵ par le sel potassique des ligands oxygénés (Figure 189 et Figure 190).

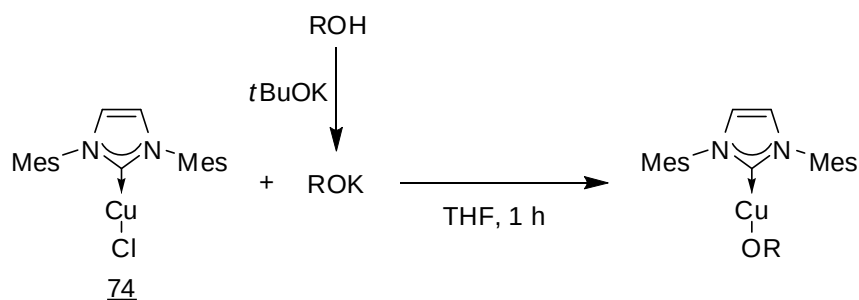


Figure 189

Les caractéristiques des différents complexes ont ensuite été évaluées (Figure 190). Les complexes 77 et 78 ont été préparés par le Professeur Olivier Riant.

Développement de complexes prêts à l'emploi

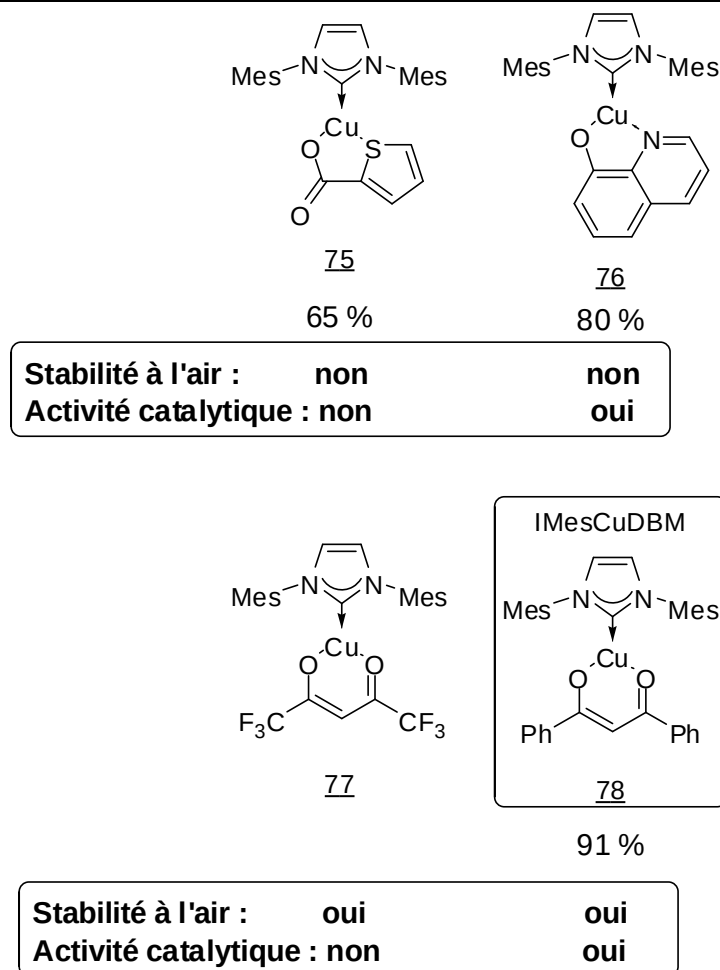


Figure 190

Le premier anion, le thiophénecarboxylate, aboutit à un complexe 75 qui n'est ni stable à l'air, ni actif en réaction tandem.

Avec un anion de type phénolate plus nucléophile, un complexe actif est obtenu. Malheureusement, ce complexe 76 se dégrade rapidement à l'air.

En utilisant un acétylacétonate fluoré, un complexe stable est enfin obtenu. Cependant, ce complexe 77 est inactif dans la réaction tandem.

Chapitre 3 : Les réactions tandems aldols réductrices basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes

Avec le dibenzoylméthante (DBM), le complexe **78** est obtenu avec un bon rendement. Ce composé est à la fois stable à l'air et actif en réaction tandem et des résultats semblables à ceux de la Figure 185 sont obtenus.

Ce dernier complexe a pu être cristallisé et la structure a été déterminée par diffraction des rayons X par le Professeur Bernard TINANT (Figure 191).

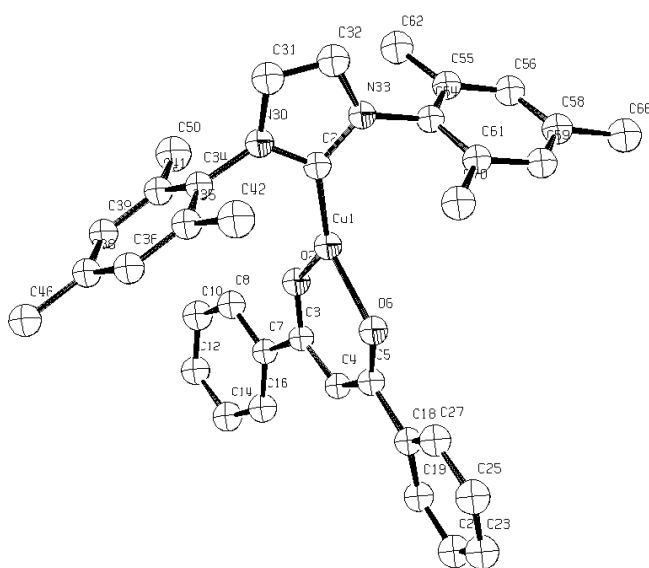


Figure 191

Afin de mieux comprendre le mécanisme de la réaction, des expériences R.M.N. ont été réalisées en traitant ce complexe avec différents silanes dans du benzène deutéré. A chaque fois, un pic à 4,46 ppm a été détecté et a été attribué à un hydruure de cuivre. Cependant, il ne s'agit pas du complexe dimère avec hydrogène pontant décrit par Sadighi.^{1, 74} Nous avons attribué cette différence à la présence du ligand silylé qui pourrait coordonner le cuivre (Figure 192).

¹ Dans le complexe dimère [IPrCuH]₂, le pic attribué à l'hydruure se situe à 2,67 ppm.

Développement de complexes prêts à l'emploi

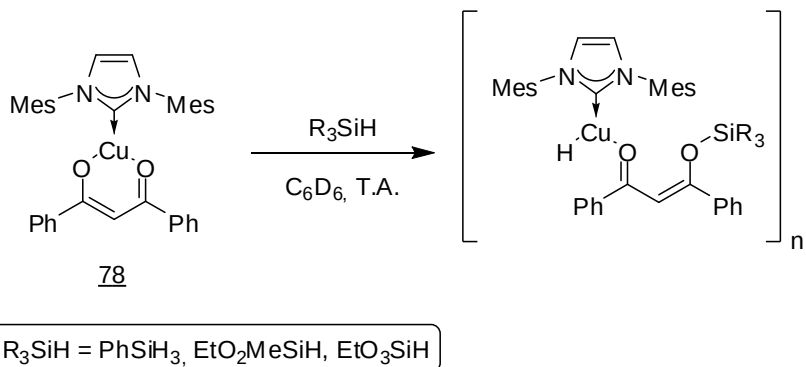


Figure 192

L'activité du catalyseur a été ensuite évaluée. Le taux catalytique a été descendu à 0,1 mol%, tout en conservant une bonne vitesse de réaction et une conversion complète. Lorsque le taux est encore diminué, une perte d'activité est observée. Un suivi de la cinétique de la réaction a été réalisé avec un rapport substrat pour catalyseur (T.O.N.) de 1000 pour 1. Des prélèvements à intervalle régulier ont été neutralisés et la composition du mélange a été dosée par chromatographie gazeuse (Figure 193 & Figure 194).

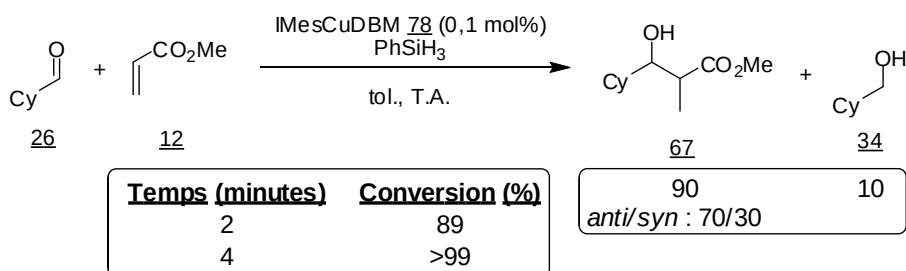


Figure 193

Chapitre 3 : Les réactions tandems aldols réductrices basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes

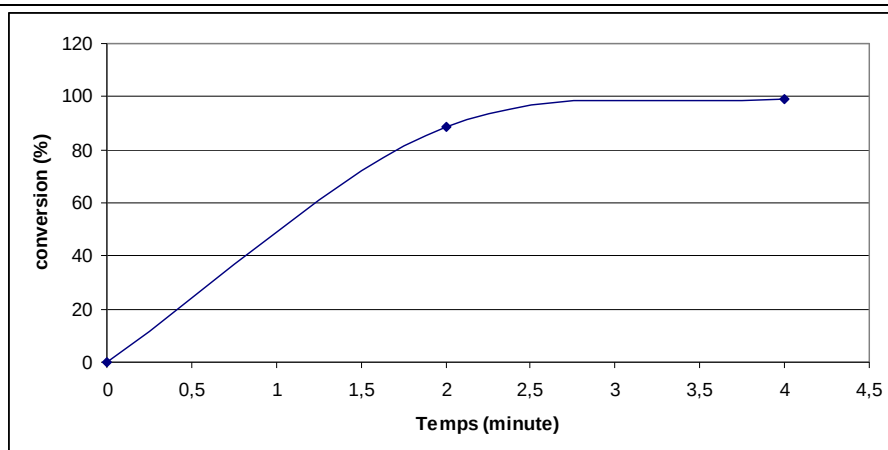
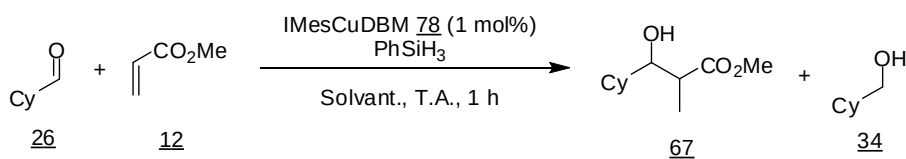


Figure 194

Dans ces conditions, 89 % de conversion sont obtenus après seulement 2 minutes, et 4 minutes sont nécessaires pour que la conversion soit supérieure à 99 %. Cela représente une fréquence de cycle (T.O.F.) supérieure à 15 000 cycles par heure. Le système catalytique basé sur les ligands diaminocarbènes sont donc particulièrement actifs.

IV. Optimisation du système

Une optimisation des conditions réactionnelles a ensuite été menée en commençant par le solvant (Tableau 8).



Optimisation du système catalytique

	Chimiosélectivité (%) *	<i>Anti/syn</i> *
Toluène	95	73/27
Et₂O	73	74/26
THF	85	69/31
DCM	89	66/34
MeCN	47	46/54

* déterminé par chromatographie gazeuse

Tableau 8

Les conversions ont à chaque fois été supérieures à 99 %. Dans le cas des solvants les plus volatiles (Et₂O et DCM), une ébullition du solvant due à l'exothermicité de la réaction a même été observée.

Le premier solvant, le toluène, a donné ici une chimiosélectivité de 95 % et un rapport *anti/syn* de 73/27.

En utilisant de l'éther diéthylique, une chimiosélectivité plus faible est observée, ainsi qu'une augmentation non significative de rapport des diastéréoisomères.

Le THF aboutit à une chimiosélectivité de 85 % et une plus faible diastéréosélectivité.

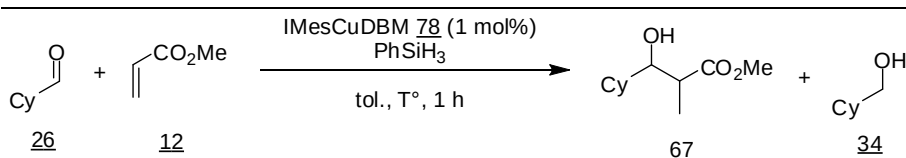
Le DCM donne une meilleure chimiosélectivité (89 %), mais un rapport *anti/syn* de 66/34.

Enfin, avec l'acétonitrile, seulement 47 % de chimiosélectivité sont observés ainsi qu'un rapport *anti/syn* de 46/54. Dans ce solvant, la diastéréosélectivité est donc inversée en faveur de l'isomère *syn*.

En conclusion, le meilleur solvant est le toluène. De manière générale, la chimiosélectivité et surtout la diastéréosélectivité se dégradent à mesure que la polarité augmente.

L'influence de la température a ensuite été examinée (Tableau 9).

Chapitre 3 : Les réactions tandems aldols réductrices basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes



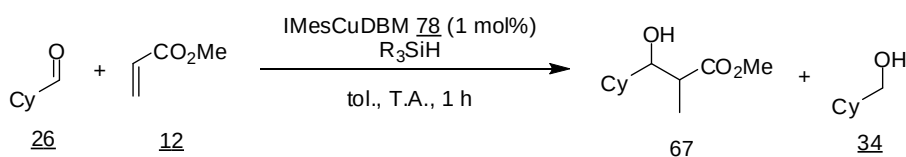
T° (°C)	Chimiosélectivité (%) *	Anti/syn *
40	88	74/26
20	90	72/28
0	90	73/27
-20	90	74/26
-50	88	72/28

* déterminé par chromatographie gazeuse

Tableau 9

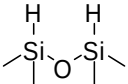
De manière assez surprenante, aucune influence significative n'a été observée. Les réactions sont toujours complètes en une heure, les chimiosélectivités de l'ordre de 90 % et les rapports *anti/syn*, supérieurs à 70/30.

Après l'effet de la température, l'influence de la structure du silane a été évaluée (Tableau 10).



Silane	Conversion (%) *	Chimiosélectivité (%) *	Anti/syn *
PhSiH ₃	>99	90	72/28
Ph ₂ SiH ₂	>99	67	73/27
(Me) ₂ EtOSiH	pas de réaction		
(EtO) ₂ MeSiH	>99	93	66/34

Optimisation du système catalytique

 TMDS (tetraméthylidisiloxane)	pas de réaction		

* déterminé par chromatographie gazeuse

Tableau 10

Seuls les silanes les plus réactifs donnent une réaction et lorsque la réaction se produit, la conversion est totale. Le diphenylsilane donne une chimiosélectivité bien plus faible (67 %) que le phénylsilane (90 %). Le diéthoxyméthylsilane donne une excellente chimiosélectivité (93 %) et un rapport *anti/syn* légèrement plus faible (66/34).

Ensuite, nous avons évalué l'influence de la structure du ligand sur les résultats. Divers sels d'imidazolium ont été synthétisés en utilisant des procédures modifiées de la littérature. Une première série a été synthétisée en utilisant un protocole en une seule étape (Figure 195).¹¹³ Deux équivalents de l'amine sont traités avec le paraformaldéhyde, le glyoxal et l'acide tétrafluoroborique.

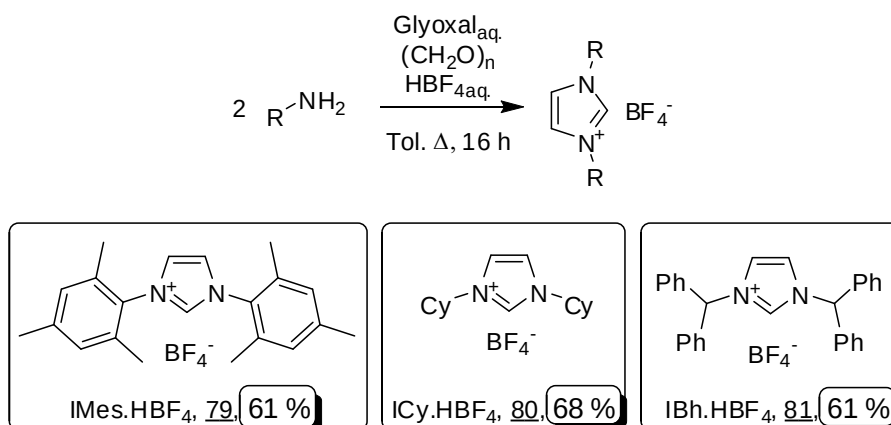


Figure 195

Les rendements sont compris entre 60 et 70 %.

Chapitre 3 : Les réactions tandems aldols réductrices basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes

Les amines plus encombrées requièrent un protocole en deux étapes dont le rendement final est de 40 % (Figure 196).¹¹⁴ La diimine est formée à partir de l'amine et le glyoxal, puis traitée avec le paraformaldéhyde et l'acide tétrafluoroborique.

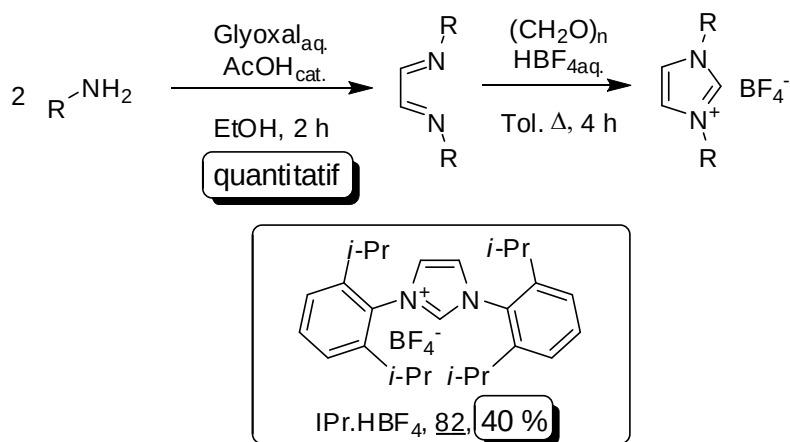


Figure 196

Les sels d'imidazolidinium sont, eux, synthétisés en trois étapes (Figure 197).¹¹² La première est la formation de la diimine par condensation entre deux équivalents d'amine aromatique et un équivalent de glyoxal. La diimine est obtenue avec un rendement quantitatif et est ensuite réduite en diamine par traitement au borohydrure de sodium dans un mélange THF/méthanol. Enfin, le composé désiré est traité avec du triéthylorthoformate en présence d'un sel d'ammonium. Généralement, c'est cette étape qui limite le rendement.

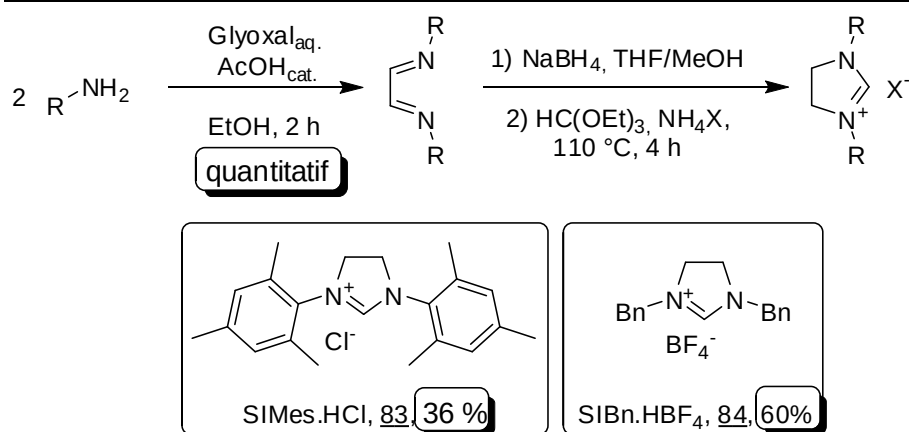


Figure 197

Le SIMes.HCl 83 est isolé avec un rendement global de 36 % et le SIBn.HBF₄ 84 60 %.

Un sel non symétrique a été obtenu en traitant le 1-phenylimidazole avec l'iodure de méthyle (Figure 198).¹¹⁵

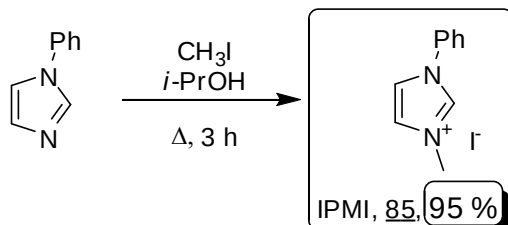


Figure 198

Ces molécules en main, nous avons synthétisé les complexes diaminocarbène-acétylacétonates de cuivre (I) correspondants. Ces composés sont obtenus en traitant le sel d'imidazol(lium)ium avec un sel cuivreux et une base (Figure 199). Puis, le chlorure de cuivre-diaminocarbène est traité avec le sel potassique du dibenzoylméthane. Finalement, les sels sont filtrés et le produit est purifié par recristallisation.

Chapitre 3 : Les réactions tandems aldols réductrices basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes

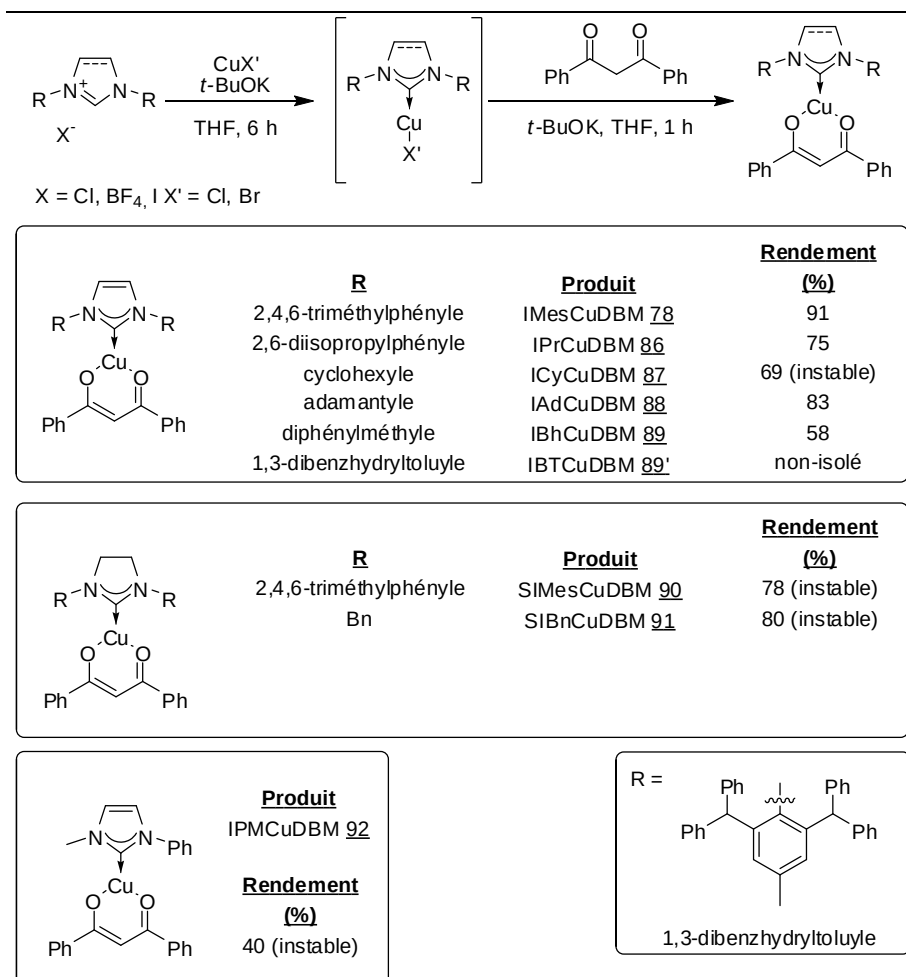


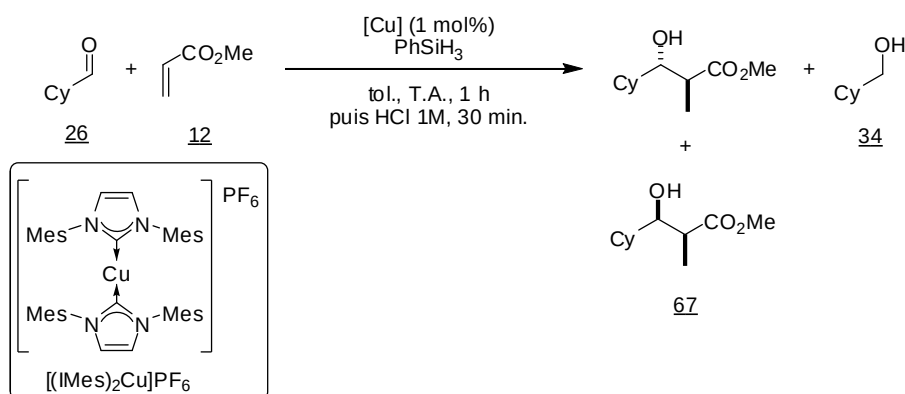
Figure 199

Le complexe IAdCuDBM 88 a été synthétisé à partir du complexe bromé correspondant, gracieusement fourni par le Professeur Steven NOLAN.

Le IBTCuDBM 89' a été préparé à partir d'un sel d'imidazolium gracieusement fourni par le docteur BERTHON du laboratoire du Professeur MARKO. Ce complexe très encombré a été préparé en suivant le même mode opératoire, mais n'a pas été purifié.

Optimisation du système catalytique

Les complexes sont presque tous stables à l'air, seuls les moins encombrés stériquement doivent être conservés et manipulés sous atmosphère inerte. Tous ces complexes ont ensuite été testés dans la réaction (Tableau 11). Il est remarquable de noter que tous aboutissent à des conversions complètes.



	Chimiosélectivité (%) *	Anti/syn *
IMesCuDBM <u>73</u>	90	72/28
IPrCuDBM <u>86</u>	75	73/27
ICyCuDBM <u>87</u>	91	70/30
IAdCuDBM <u>88</u>	90	65/35
IBhCuDBM <u>89</u>	96	73/27
IBTCuDBM <u>89'</u>	89	68/32
SIMesCuDBM <u>90</u>	77	69/31
SIBnCuDBM <u>91</u>	84	68/32
IPMCuDBM <u>92</u>	76	65/35
[(IMes) ₂ Cu]PF ₆ **	83	69/31

* déterminée par chromatographie gazeuse

** utilisé avec *t*-BuOK (1 mol%)

Tableau 11

Chapitre 3 : Les réactions tandems aldols réductrices basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes

Le premier complexe, le IMesCuDBM 73 donne une chimiosélectivité de 90 % et un rapport *anti/syn* de 72/28. En utilisant le IPrCuDBM 86, une baisse de chimiosélectivité est observée ainsi qu'une très faible augmentation du rapport *anti/syn*. Les ligands substitués par des groupements alkyles, comme dans les complexes 87 et 88, donnent des chimiosélectivités supérieures, mais avec des diastéréosélectivités légèrement réduites. Le IBhCuDBM 89 aboutit à une chimiosélectivité exceptionnelle de 96 % ainsi qu'un rapport *anti/syn* de 73/27. Par contre, avec un complexe encore plus encombré stériquement, le IBTCuDBM 89', une chimiosélectivité de 89 % est obtenue avec un rapport *anti/syn* de 68/32. Les complexes saturés 90 et 91 donnent des chimiosélectivités significativement réduites accompagnées de légères baisses de diastéréosélectivités. Le complexe non symétrique 92 donne les pires résultats de la série avec seulement 76 % de chimiosélectivité et un rapport *anti/syn* de 65/35. Enfin, le [(IMes)₂Cu]PF₆ gracieusement fourni par le Professeur NOLAN a été testé après activation avec du tertibutoxyde de potassium. Une chimiosélectivité de 83 % ainsi qu'un rapport *anti/syn* de 69/31 ont été obtenus.

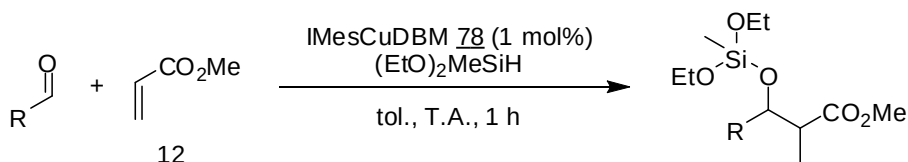
De manière générale, les complexes saturés sont moins chimiosélectifs que ceux basés sur des sels d'imidazolium. Comme ces ligands sont plus σ donneurs, il est vraisemblable qu'ils aboutissent à des hydrures de cuivre plus « durs », et donc moins chimiosélectifs. En ce qui concerne l'influence de la nature substituants sur la chimiosélectivité, aucune tendance ne se dégage. D'autre part, le rapport *anti/syn* n'est pas significativement influencé par la structure du ligand.

C'est pourquoi nous avons décidé de poursuivre l'étude de la réaction avec le complexe 78.

V. Variation de substrats

La généralisation de la réaction sur différentes familles de substrats a été conduite avec le diéthoxyméthylsilane car non seulement il est moins cher que le phénylsilane², mais en plus, il aboutit à la formation d'éthers silylés résistants à l'hydrolyse et peut donc servir de groupement protecteur de l'adduit aldol.

Nous avons commencé par étudier l'influence du groupement porté par l'aldéhyde (Tableau 12).



R	Produits	Chimiosélectivité (%) *	Anti/syn *	Rendement (%)
Cy	<u>93</u>	95	70/30	70
Et	<u>94</u>	93	57/43	75
<i>i</i> -Pr	<u>95</u>	95	67/33	78
<i>t</i> -Bu	<u>96</u>	90	68/32	80
Ph	<u>97</u>	97	71/29	72
2-Py	<u>98</u>	93	73/27	72
2-Th	<u>99</u>	98	69/31	72

* déterminée par chromatographie gazeuse

Tableau 12

La réaction fonctionne très bien avec des aldéhydes aliphatiques linéaires (produit 94) et branchés (produits 93, 95 et 96). La réaction tolère aussi un

² (EtO)₂MeSiH : 210 €/mole et PhSiH₃ : 650 €/mole. Prix affichés sur le site internet d'ABCR en juillet 2009 pour une pureté de 97 % et un flacon de 25 mL

Chapitre 3 : Les réactions tandems aldols réductrices basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes

groupement aryle (produit 97) ainsi que des groupements hétéroaromatiques (produits 98 et 99).

La chimiosélectivité est toujours supérieure à 90 % et jusque 98 % d'adduits sont formés durant la réaction. Les rapports *anti/syn* sont généralement proches de 70/30, excepté avec le propionaldéhyde qui donne un rapport de 57/43. Il est intéressant de noter que le système catalytique ne semble pas souffrir de la gêne stérique autour de l'aldéhyde. La stéréochimie relative a été déterminée en hydrolysant l'éther silylé et en comparant les données spectrales des produits obtenus avec celles de la littérature.

Encouragés par les très bons résultats, nous avons tenté d'utiliser une cétone comme électrophile (Figure 200).

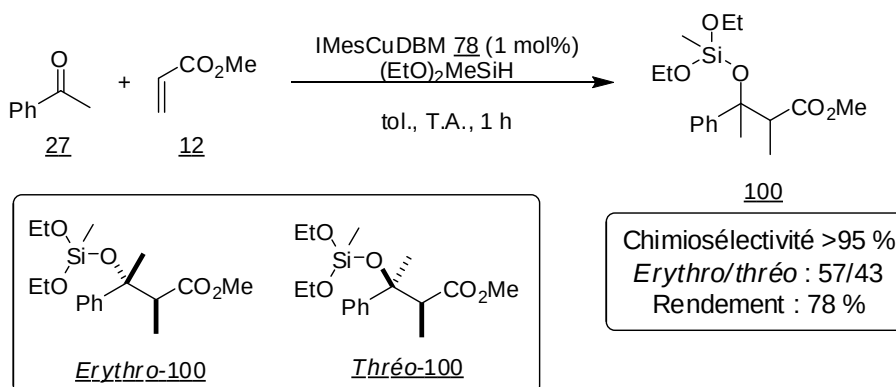


Figure 200

Pour notre plus grand plaisir, la réaction avec l'acétophénone 27 aboutit à la formation de l'adduit silylé 100. Cette fois, la chimiosélectivité est totale, et aucune trace de dérivé du phényléthanol n'est détectée. Le rapport *erythro*/*threo* est sensiblement diminué comparé à celui obtenu avec le benzaldéhyde, et affiche une valeur de 57/43. Le rendement isolé est de 78 %.

La chimiosélectivité du système catalytique étant excellente, nous nous sommes tournés vers des substrats qui nous avaient posé de gros problèmes avec les complexes basés sur des phosphines.

L'influence d'une substitution en position β de l'acrylate a été évaluée (Figure 201).

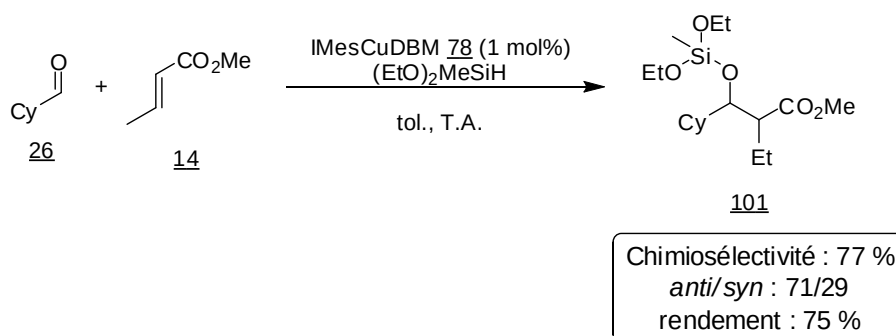


Figure 201

Une chimiosélectivité de 77 % a été observée et bien que cette valeur soit inférieure à celles obtenues usuellement avec ce système catalytique, il s'agit tout de même d'une nette amélioration par rapport aux phosphines. Le système $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{CuF} \cdot 2\text{MeOH}]/(\text{rac})\text{-BINAP}$ donne seulement 35 % de sélectivité en faveur de l'adduit aldol. Notre catalyseur présente donc une chimiosélectivité plus de deux fois supérieure au système basé sur les phosphines. D'autre part, le rapport *anti/syn* est de 71/29 et le rendement de 75 %.

Le système a ensuite été appliqué à l'énone 31 (Figure 202). Ce substrat s'était révélé particulièrement problématique avec le système catalytique basé sur des ligands de type phosphine. De gros problèmes de chimiosélectivité de réduction, mais aussi de réaction aldol étaient apparus.

Chapitre 3 : Les réactions tandems aldols réductrices basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes

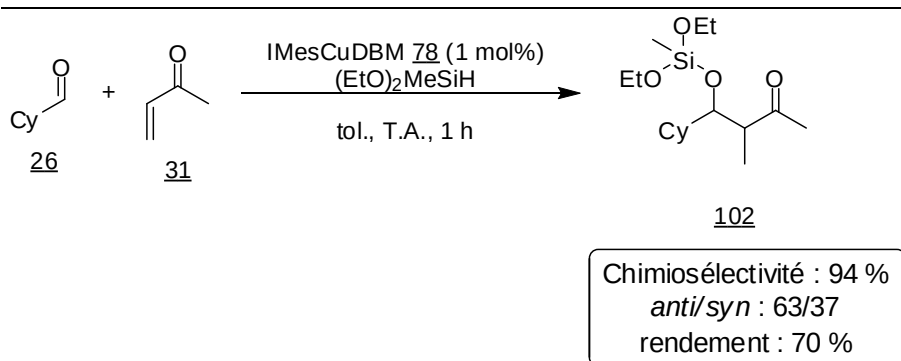


Figure 202

Nous avons été ravis d’observer une chimiosélectivité de 94 % en faveur de l’adduit 102. Seuls 6 % de produit de réduction de l’aldéhyde 26 sont formés, et aucun produit de dimérisation de l’énone 31 n’est détecté. Notre catalyseur est donc plus performant en terme de sélectivité que ceux basés sur des ligands phosphorés. L’adduit 102 est isolé avec un rendement de 70 % et un rapport *anti/syn* de 63/37.

Enfin, nous avons testé des nitriles α,β -insaturés (Figure 203).

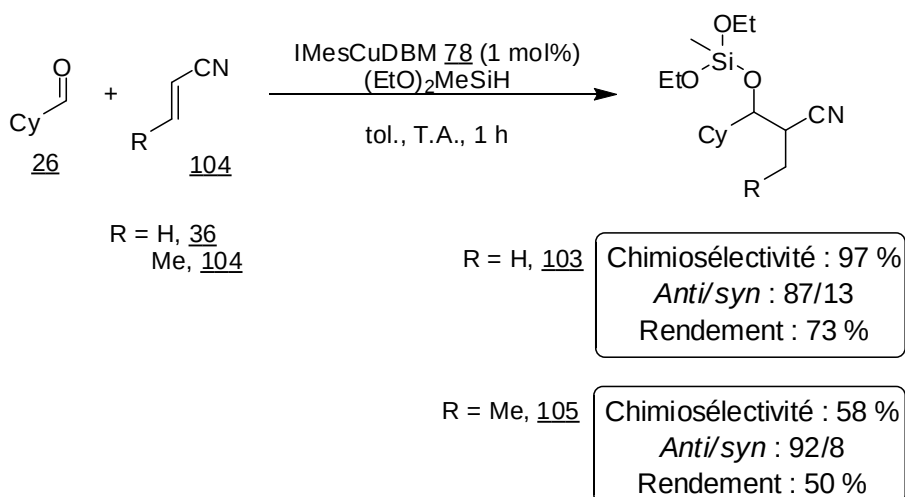


Figure 203

Un premier essai a été réalisé avec l'acrylonitrile 36. La chimiosélectivité du catalyseur dans cette réaction est excellente et atteint 97 %. Le rendement isolé de l'adduit 103 est de 73 %. Le rapport diastéréoisomérique est cette fois largement supérieur à tout ce qui a été obtenu jusqu'ici, puisqu'un rapport *anti/syn* de 87/13 est observé. La diastéréosélectivité se montrant intéressante, nous avons pensé que la réaction avec le crotononitrile 104 aboutirait à une valeur encore supérieure. Notre hypothèse s'est révélée juste, puisqu'un rapport de 92/8 a été obtenu. Toutefois, la chimiosélectivité chute à 58 % et le rendement en adduit 105 n'est que de 50 %.

Pour déterminer la stéréochimie relative, le manque de données dans la littérature nous a poussés à procéder à une séquence réactionnelle en vue d'obtenir un dérivé cyclisé (Figure 204).

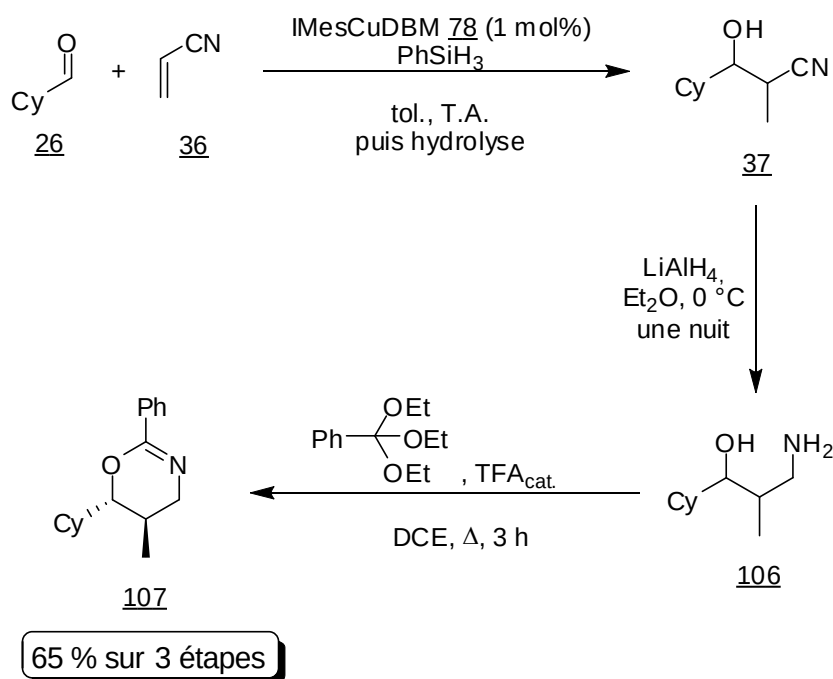


Figure 204

Chapitre 3 : Les réactions tandems aldols réductrices basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes

Dans ces conditions, la stéréochimie peut être déterminée sur base des constantes de couplage mesurées par R.M.N. La première étape est la formation du produit 37 via la réaction tandem. Le β -hydroxynitrile 37 est ensuite réduit par de l'hydrure d'aluminium et de lithium pour donner l'aminoalcool 106. Ce dernier est soumis à du triéthylorthobenzoate pour donner le benzimide 107. Le rendement sur les trois étapes est de 65 %, et la stéréochimie est attribuée à l'isomère *anti*.

La constante de couplage vicinale est, entre autres, dépendante de l'angle dièdre entre les deux protons en suivant l'équation de Karplus dont la courbe est représentée à la Figure 205.

De cette courbe, il est possible d'obtenir les constantes de couplage dans un cycle à six chaînons en fonction de la stéréochimie relative (Figure 206).

Ces valeurs ne sont valables que dans le cas où l'angle dièdre est constant, c'est-à-dire lorsque la rotation autour de la liaison carbone-carbone n'est pas possible, comme dans les dérivés cycliques.

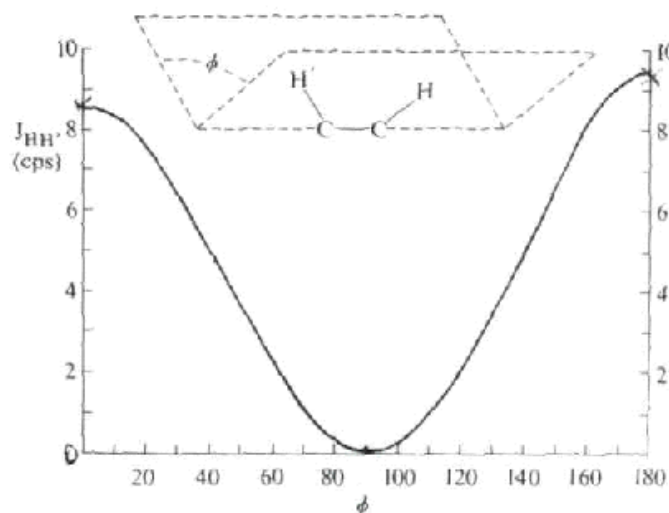


Figure 205

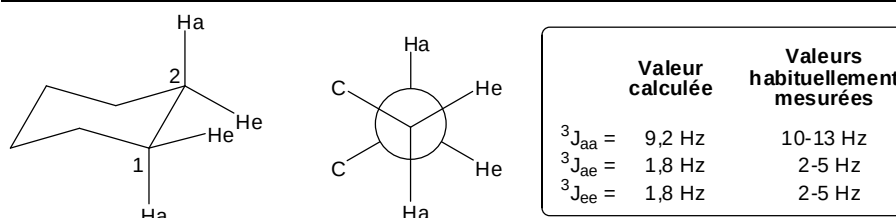


Figure 206

Le spectre ^{13}C R.M.N. du composé montre que les carbones du cyclohexyle ne sont pas équivalents, ce qui révèle une barrière à la rotation. Par conséquent, la conformation est bloquée dans la position la plus stable avec le plan du cyclohexyle perpendiculaire à celui du cycle formé par le benzimidate (Figure 207).

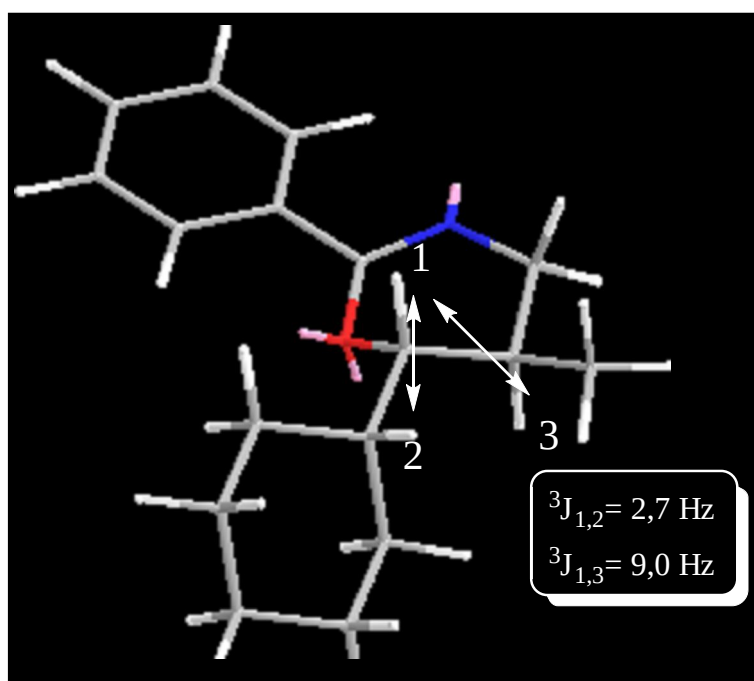


Figure 207

D'autre part, les constantes de couplage du proton 1 sont de 9,0 et 2,7 Hz. Sur base de la conformation, la constante de 2,7 Hz est attribuée à celle entre

Chapitre 3 : Les réactions tandems aldols réductrices basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes

ce proton et le proton 2. La constante entre 1 et 3 est donc de 9.0 Hz, indiquant une configuration *anti*.

Ces résultats ont fait l'objet d'une publication qui est disponible en annexe 2.¹¹⁶

VI. Développement d'une version énantiosélective basée sur l'utilisation de ligands chiraux

Les résultats obtenus jusqu'ici étant excellents, nous nous sommes attelés au développement d'une version énantiosélective.

Le premier complexe chiral évalué est le composé 73 présenté au début de ce chapitre. Ce dernier a été activé avec tertibutoxyde de potassium et a été engagé dans les conditions réactionnelles usuelles, à des températures différentes et en utilisant deux solvants (Figure 208).

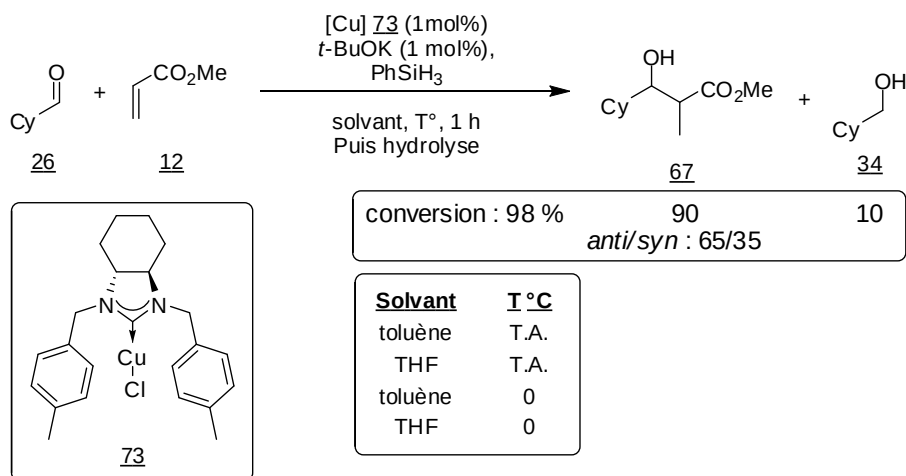


Figure 208

Les changements des conditions de solvant et de température n'ont malheureusement pas eu d'effets significatifs sur la réaction les mêmes

Développement d'une version énantiosélective basée sur l'utilisation de
ligands chiraux

résultats ont été obtenus. La conversion est supérieure à 95 %, la chimiosélectivité de l'ordre de 90 %, le rapport *anti/syn* de 65/35 et surtout l'énantiosélectivité est nulle.

Nous avons pensé que l'alcoolate de potassium provoquait des réactions secondaires non désirées. La base peut soit provoquer l'épimérisation du centre en α de l'ester dans le composé 67, soit déclencher une réaction de rétro-aldol, expliquant les faibles sélectivités observées.

C'est pourquoi, nous sommes repartis sur les complexes prêts à l'emploi. Le complexe activé dérivé du composé 73 a été préparé. Comme le complexe s'est révélé extrêmement sensible à l'oxydation, il n'a pas été purifié.

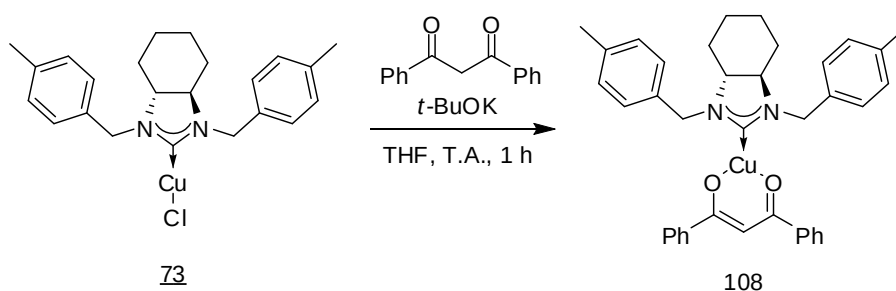


Figure 209

Le complexe 108 a été testé dans la réaction standard, en abaissant la température à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Figure 210). Malheureusement, les mêmes résultats ont été obtenus et les adduits ont été isolés sous forme racémique.

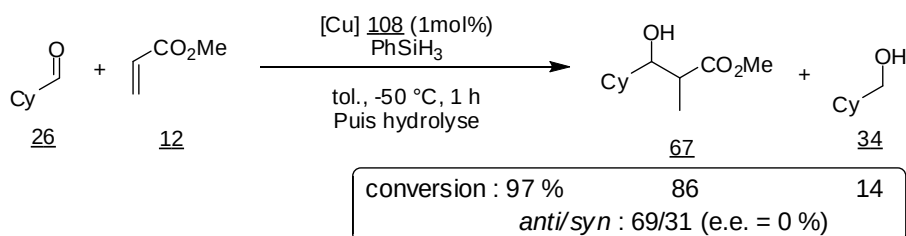


Figure 210

Chapitre 3 : Les réactions tandems aldols réductrices basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes

Nous avons attribué le manque d'énantiosélectivité à l'éloignement des centres stéréogéniques du centre métallique.

C'est pourquoi, nous nous sommes tournés vers des ligands dont les groupements chiraux sont plus proches du métal.

Nous en avons sélectionné quatre qui présentent une grande diversité structurale et la synthèse des complexes cuivreux correspondants a été entreprise (Figure 211).

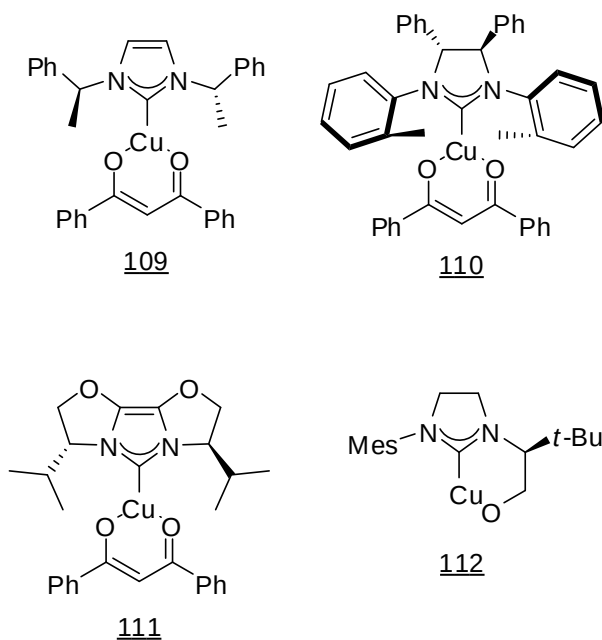


Figure 211

Dans un premier temps, la synthèse de différents précurseurs de diaminocarbènes chiraux a été réalisée.

Le sel d'imidazolium 113 a été synthétisé par le Professeur Olivier Riant en utilisant le protocole en deux étapes décrit à la Figure 196.¹¹⁴ Le sel d'imidazolium correspondant a été traité afin de donner le complexe désiré 109 (Figure 212).

Développement d'une version énantiosélective basée sur l'utilisation de
ligands chiraux

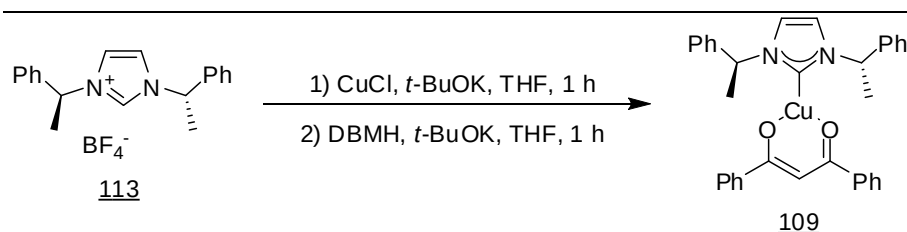


Figure 212

A nouveau, la grande sensibilité du complexe à l'oxydation a empêché sa purification et sa caractérisation complète.

La synthèse du complexe **110** a ensuite été réalisée en trois étapes à partir de la diamine chirale **114** en utilisant une procédure décrite dans la littérature (Figure 213).¹¹⁷

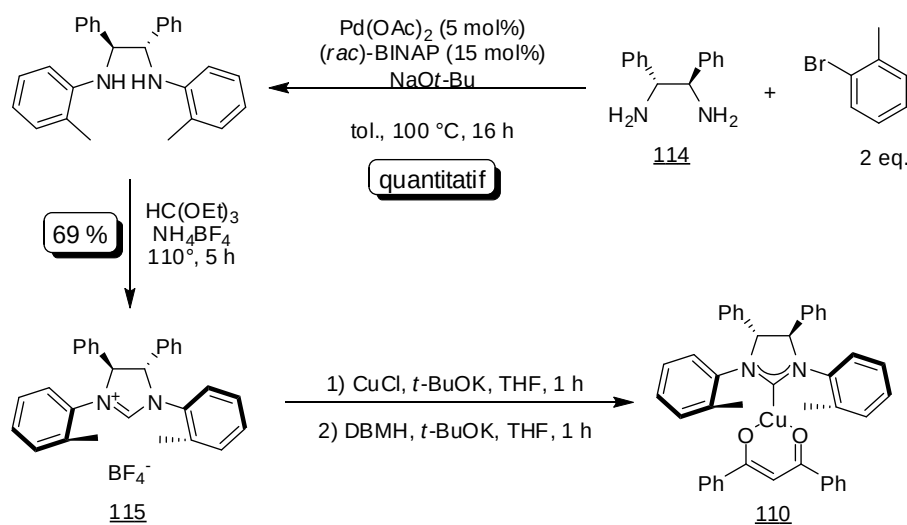


Figure 213

La première réaction est une réaction de couplage de type Buchwald-Hartwig entre la diamine **114** et deux équivalents de *ortho*-bromotoluènes. Un effet de sel important a été observé, car lorsque l'alcoolate de sodium est remplacé par le sel de potassium, aucune réaction n'est observée. Ce résultat est probablement dû à la plus grande solubilité du sel de sodium dans un

Chapitre 3 : Les réactions tandems aldols réductrices basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes

milieu apolaire comme le toluène. De plus, afin d'assurer une bonne reproductibilité des résultats, il est recommandé de bien dégazer le toluène. Lorsque ces conditions sont réunies, le produit de bis-couplage est obtenu avec un rendement quantitatif, et le produit de mono-couplage n'est présent qu'à l'état de traces.

La deuxième étape consiste en la formation du sel d'imidazolidinium en présence de triéthylorthoformate et de tétrafluoroborate d'ammonium. Le produit 115 est isolé avec un rendement de 69 %.

Enfin, le complexe 110 est obtenu en utilisant le mode opératoire général, mais n'est pas isolé et caractérisé à cause de sa faible stabilité en solution et à l'état solide.

Le complexe 111 a été obtenu après une synthèse en cinq étapes à partir du valinol (Figure 214).¹¹⁸

La première étape est une bis-amidification de l'oxalate de diéthyle dans le toluène. Après une heure de réaction, le bis-amide 116 est obtenu avec un rendement quantitatif. Ce produit est soumis au chlorure de thionyle pour former le composé bis-chloré correspondant, qui est cyclisé en milieu basique. Cette réaction conduit à un rendement médiocre de 44 % alors que les auteurs de la publication annoncent des valeurs de l'ordre de 90 %. Le sel d'imidazolium 118 est obtenu par traitement de la bis-oxazoline 117 par du triflate d'argent et du pivalate de chlorométhyle. Cette réaction est assez problématique car sensible à de nombreux paramètres. Non seulement il faut des conditions rigoureusement anhydres, mais en plus il est important de protéger le milieu réactionnel de la lumière afin de prévenir la dégradation du sel d'argent. Malgré ces précautions, un rendement de seulement 20 % est obtenu alors que la publication de référence annonce de valeur de 60 à 85 %.

Développement d'une version énantiosélective basée sur l'utilisation de
ligands chiraux

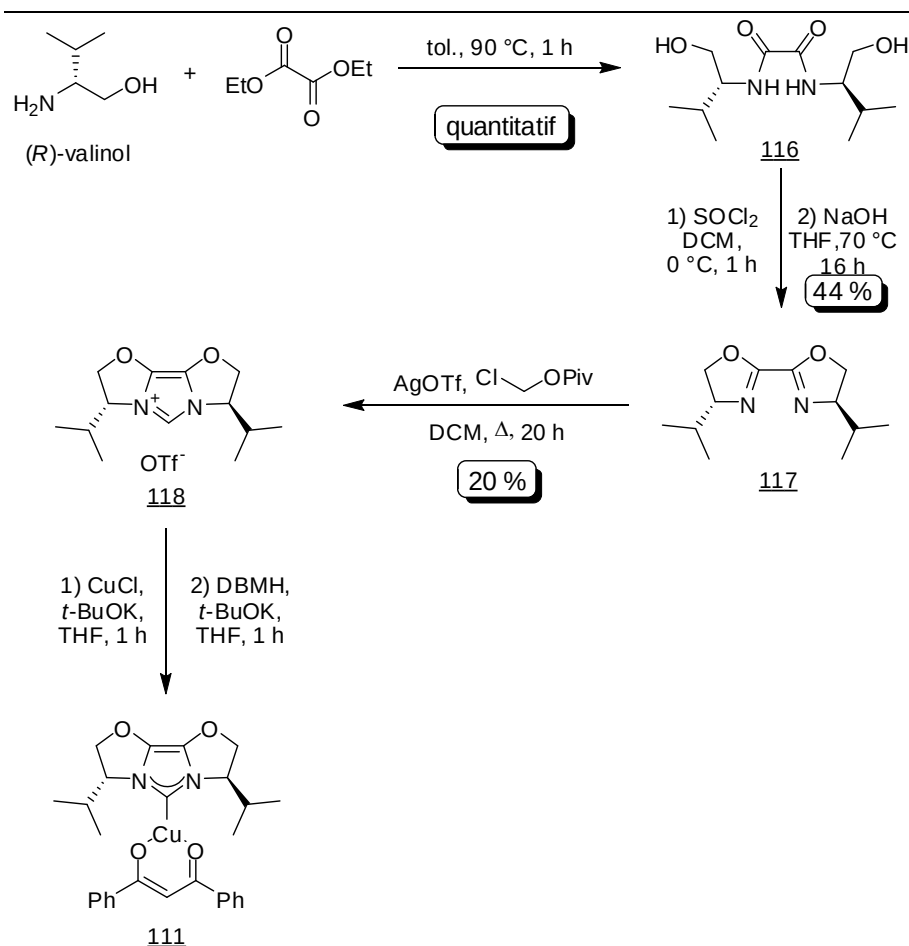


Figure 214

Enfin, une faible quantité de complexe **111** est obtenue par traitement du triflate **118** avec du chlorure cuivreux et du dibenzoylméthane en milieu basique. Ce composé est particulièrement sensible à l'oxydation et doit être manipulé et conservé sous atmosphère inerte.

Le complexe **112** est obtenu à partir du sel d'imidazolium **119** gracieusement fourni par le Professeur Marc MAUDUIT. En présence de chlorure de cuivre

(I) et de deux équivalents d'une base, un complexe d'une extrême sensibilité à l'oxydation est obtenu (Figure 215).

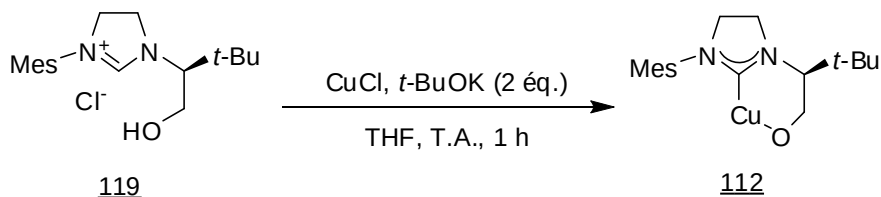


Figure 215

Ayant tous ces complexes en main, nous les avons engagés en réaction tandem dans les conditions habituelles.

Malheureusement, les adduits ont invariablement été obtenus sous forme racémique. De plus, les résultats se sont montrés inférieurs en termes de conversion, de chimiosélectivité et de diastéréosélectivité.

VII. Synthèse d'un fluorure de cuivre(I)-diaminocarbène

Le développement d'une version énantiosélective ne donnant pas de résultats encourageants, nous nous sommes intéressés à l'extension de la méthodologie basée sur des ligands non-chiraux. Dans cette optique, nous nous sommes intéressés à la synthèse de complexes fluorures de cuivre-diaminocarbènes sur un modèle achiral. L'objectif est le développement d'un catalyseur stable à l'air permettant la transmétallation d'une grande gamme de substrats du silicium vers le cuivre (Figure 216).

Synthèse d'un fluorure de cuivre(I)-diaminocarbène

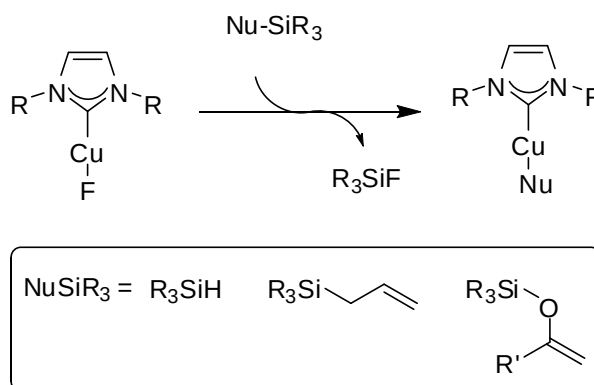


Figure 216

La force motrice de cette réaction serait la formation d'une liaison silicium fluor très énergétique. De nombreux pronucléophiles silylés comme des silanes, des allylsilanes, ou des éthers d'énol silylés pourrai être utilisé afin de générer de nombreuses espèces cuivre-nucléophiles exploitables en catalyse.

Nous avons modifié un protocole de la littérature qui décrit la synthèse de complexe diaminocarbène-or-fluor.¹¹⁹ Le complexe IMeCuCl 74 est traité avec du tertibutoxyde de potassium afin de générer l'alcoolate de cuivre correspondant et du chlorure de potassium qui est filtré sous atmosphère inerte. Ensuite, le fluorure de cuivre 120 est généré par traitement avec de la triéthylamine trihydrofluorure (Figure 217).

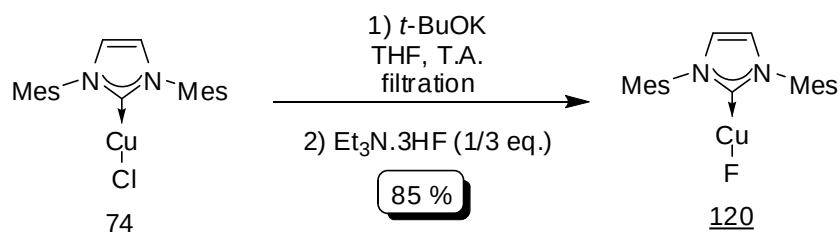


Figure 217

Ce complexe a donné les mêmes résultats que l'analogue DBM lors d'un test en réaction tandem. Il a, par ailleurs, été caractérisé par R.M.N. du proton,

Chapitre 3 : Les réactions tandems aldols réductrices basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes

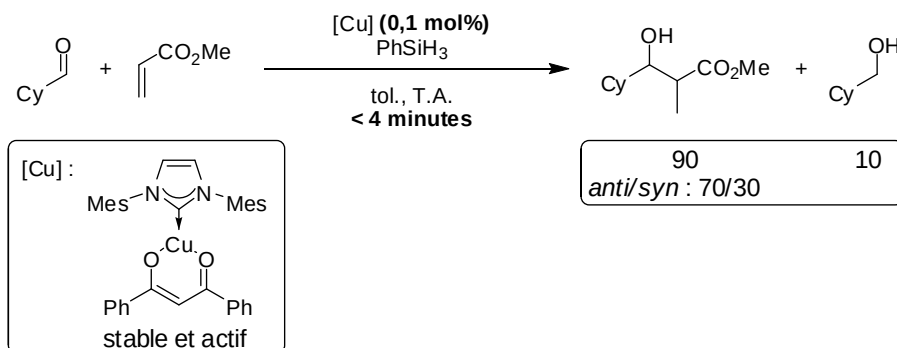
du fluor et du carbone ainsi qu'en LRMS et infrarouge. Toutefois, plutôt que de donner des monocristaux de bonne qualité, le produit s'est dégradé durant les différentes tentatives de recristallisation. C'est pourquoi, la structure du complexe n'a malheureusement pas pu être déterminée par diffraction des rayons X. Les travaux sur ce complexe ont été arrêtés afin de nous concentrer sur d'autres travaux en cours. Un an après ce travail, le groupe de Ball a publié la structure et l'utilisation en transmétallation du complexe IPrCuF synthétisé avec le même protocole que décrit à la Figure 217.¹²⁰

VIII. Conclusions

L'utilisation de ligands diaminocarbènes s'est révélé être un choix judicieux pour le développement d'un système catalytique plus sélectif lors de l'étape de réduction. Les chimiosélectivités obtenues avec ce système catalytique ont été immédiatement encourageantes puisque des valeurs de l'ordre de 90 % sont obtenues de manière routinière. La diastéréosélectivité est intéressante car une inversion en faveur de l'isomère *anti* a été observée.

Comme l'utilisation d'une base comme agent d'activation posait un problème potentiel, nous avons développé avec succès des complexes stables à l'air et prêts à l'emploi.

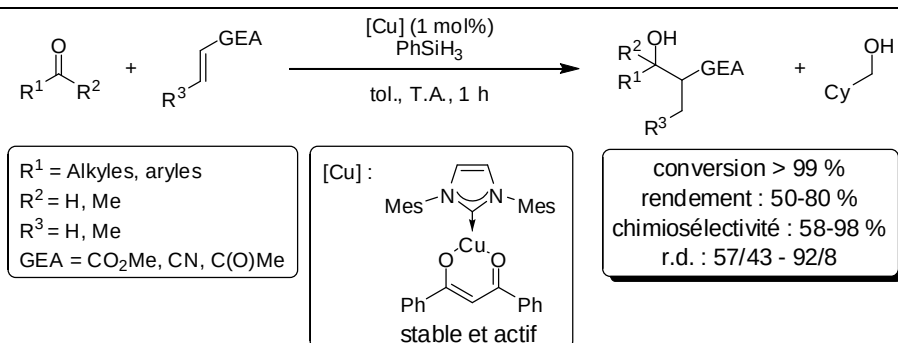
L'activité de ce type de catalyseur est exceptionnelle vu qu'avec un taux catalytique de 0,1 mol%, la réaction est terminée en seulement quatre minutes.



Malheureusement, il s'est avéré que le système n'est pas optimisable, et que les résultats obtenus sont dépendants des substrats engagés plutôt que des conditions réactionnelles.

Les électrophiles utilisés peuvent être des aldéhydes aliphatiques, aromatiques ou hétéroaromatiques. Le catalyseur ne semble pas souffrir de l'encombrement stérique autour du carbonyle.

Chapitre 3 : Les réactions tandems aldols réductrices basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes



La réaction fonctionne aussi très bien avec les cétones, avec toutefois une baisse de diastéréosélectivité. Les conversions sont complètes, les chimiosélectivités supérieures à 90 % et les rapports *anti/syn* de l'ordre de 70/30. Au niveau de l'accepteur de Michael, la réaction fonctionne avec des énoates, énones, et nitriles α,β -insaturés. Avec ces derniers, les diastéréosélectivités sont meilleures et un rapport de 92/8 a même été obtenu. Un groupement peut être introduit en β de la liaison double, avec cependant une diminution de la chimiosélectivité.

Enfin, une version énantiosélective a été prospectée, mais malgré tous nos efforts, seuls des racémates ont été obtenus. Enfin, la synthèse d'un diaminocarbène-cuivre-fluor a été réalisée, mais la difficulté de détermination de la structure nous a amenés à mettre ce projet en suspend et à nous recentrer sur d'autres recherches.

Chapitre 4 : Les réactions tandems borylation-aldols

I. Introduction

Dans les réactions développées jusqu'ici, seul l'hydruure a été utilisé comme nucléophile.

L'hydrogène étant généralement difficilement dérivatisable, cela limite la méthodologie à la formation de carbones primaires et secondaires.

Cela nous a poussé à prospecter l'introduction d'autres groupements et l'utilisation d'autres pro-nucléophiles comme les composés diborés (Figure 218).

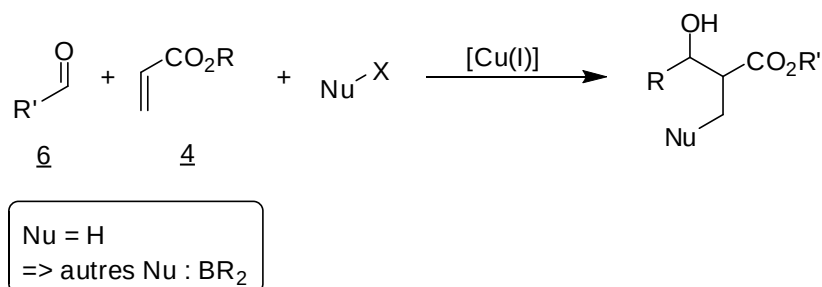


Figure 218

La littérature présentait déjà des exemples en addition conjuguée, mais aucun n'existait en réaction tandem d'aldolisation. De plus, le bore présente l'avantage d'être facilement converti en une vaste gamme de groupements fonctionnels *via* des réactions maintenant classiques en synthèse organique (Figure 219). Par exemple, le bore peut être facilement oxydé en alcool correspondant avec conservation de la stéréochimie,¹²¹ et les esters boroniques sont des réactifs de choix pour les couplages catalysés au palladium.¹²² Enfin, dans notre cas, le produit de réaction peut être déshydraté afin de donner un ester boronique allylique qui réagit avec les électrophiles dans des conditions très douces.¹²³ Bien d'autres exemples existent, mais en faire une liste exhaustive n'est pas le but recherché ici.

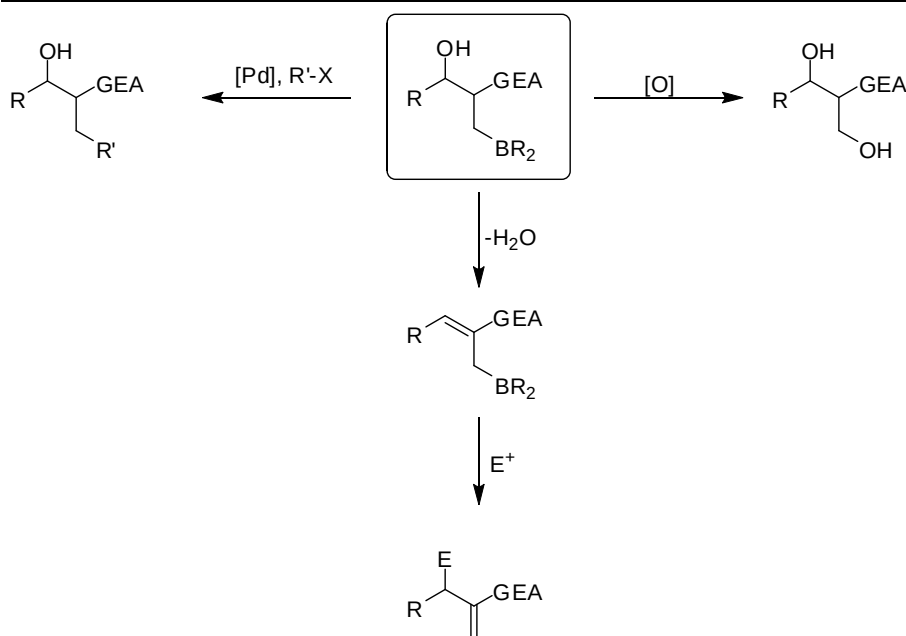


Figure 219

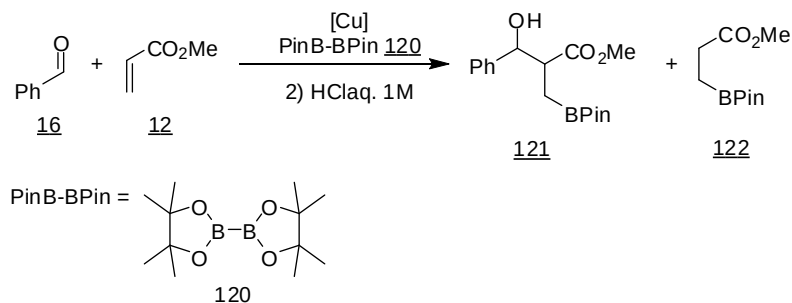
II. Identification du système catalytique

De nombreux systèmes catalytiques ont été décrits pour réaliser des additions conjuguées d'esters boroniques sur des doubles liaisons électrophiles. Cependant, aucun système ne semble vraiment supérieur, et nous avons entrepris d'en tester plusieurs dans une réaction modèle entre l'acrylate de méthyle 12 et le benzaldéhyde 16 en présence de bis(pinacolato)dibore 120 (Figure 220).

Notre première idée a été d'utiliser les complexes cuivre-diaminocarbène précédemment développés (entrée 1). En utilisant, le complexe IMesCuDBM 78 dans le toluène, nous n'avons pas observé d'activité catalytique. Sur base des travaux du Professeur Sawamura,⁹⁰ nous avons pensé que l'utilisation de la DMF comme solvant permettrait de restaurer une activité catalytique (entrée 2). Pour notre plus grand plaisir, une bonne

Chapitre 4 : Les réactions tandems borylation-aldols

conversion a été observée, mais le composé majoritaire est l'ester boronique 122. Nous avons attribué ce résultat à la présence de traces d'eau dans le solvant. Dans ces conditions, l'énolate de cuivre intermédiaire est hydrolysé avant de s'additionner sur l'aldéhyde. Il est très important de noter que la chimiosélectivité est totale. L'ester boronique s'additionne uniquement sur l'accepteur de Michael et aucunes traces de produit de borylation de l'aldéhyde ne sont détectées.



Entrée	Système catalytique	Solvant	<u>121</u>	<u>122</u>	
1	IMesCuDBM <u>78</u> (1 mol%)	toluène	pas de réaction		
2		DMF	1	1,6	} Conversion complète
3	IMesCuCl, <i>t</i> -BuOK (1 mol%)	THF	1	2,3	
4	CuCl, <i>t</i> -BuOK, (<i>rac</i>)-BINAP (5 mol%)	THF	1	1,5	
5	[(Ph ₃ P) ₃ CuF.2MeOH] <u>1</u> (1mol%), (<i>rac</i>)-BINAP (2 mol%)	toluène	5	1	
6	idem, B ₂ Pin ₂ neuf		20	1	

Figure 220

Un système chlorure cuivreux activé par un alcoxyde a ensuite été utilisé dans le THF (entrée 3). L'intérêt est de pouvoir contrôler plus facilement la présence d'eau dans le solvant. De manière surprenante, une proportion plus grande de produit 122 est formée. Cela peut être attribué à la présence de sels de potassium qui catalysent la réaction de rétro-aldol (Figure 221). Parallèlement au cycle catalytique désiré, une réaction secondaire de transmétaallation touche l'alcoolate de cuivre 123 ou l'ester borique 124. Cela

aboutit à la formation d'un alcoolate de potassium 125 qui subit une réaction de rétro-aldol et donne après hydrolyse le produit 122.

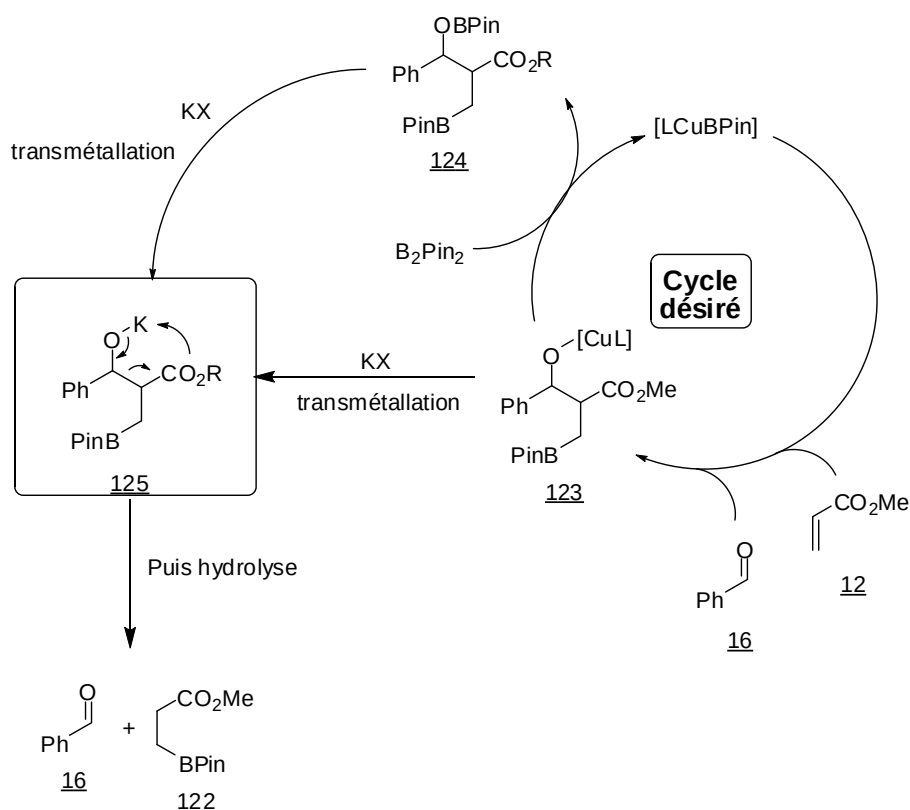


Figure 221

Le remplacement d'un ligand diaminocarbène par une diphosphine (entrée 4) permet une légère amélioration des résultats, mais l'ester boronique 122 reste le produit majoritaire.

Finalement, le système cuivre-diphosphine développé pour l'hydrosilylation a été évalué (entrée 5). Cette fois, l'adduit désiré 121 est obtenu comme composé majoritaire, en quantité cinq fois plus grande que le produit secondaire. Par ailleurs, les essais ont été réalisés jusqu'ici avec un lot de bisboronate 120 ancien. En utilisant un flacon récent (entrée 6), la quantité de produit secondaire formé descend à 5 %. Cependant, la réaction n'est pas

Chapitre 4 : Les réactions tandems borylation-aldols

diastéréosélective. De plus, les adduits borylés ne peuvent pas être isolés par purification sur gel de silice car une dégradation est observée, même en utilisant de la silice passivée avec de la triéthylamine. Il est néanmoins possible d'obtenir un produit d'une pureté utile en synthèse par hydrolyse sous air, suivie d'une extraction et d'une précipitation des impuretés à l'éther. Pour les caractérisations, d'autres stratégies doivent être trouvées afin d'obtenir des échantillons de pureté analytique.

Nous avons alors pensé oxyder directement l'ester boronique en alcool correspondant en utilisant un protocole de la littérature⁸² (Figure 222). Afin de simplifier la procédure, les réactions sont conduites dans le THF, solvant nécessaire pour l'étape d'oxydation.

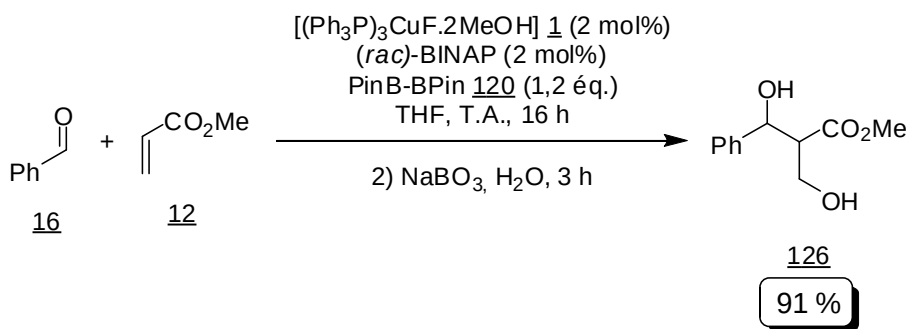


Figure 222

L'oxydant utilisé est le perborate de sodium monohydrate, qui permet l'oxydation dans des conditions douces (Figure 223). En solution, l'hydrolyse du perborate génère de l'hydroperoxyde de sodium en milieu tamponné par l'acide borique. Le risque de rétro-aldol catalysé par une base est alors minimisé. L'ester boronique est attaqué par l'hydroperoxyde de sodium afin de générer un borate. Ce dernier subit un réarrangement, libérant de l'hydroxyde de sodium et un ester borique. La base réagit avec l'acide borique présent dans le milieu, et l'ester est hydrolysé, libérant l'alcool désiré.

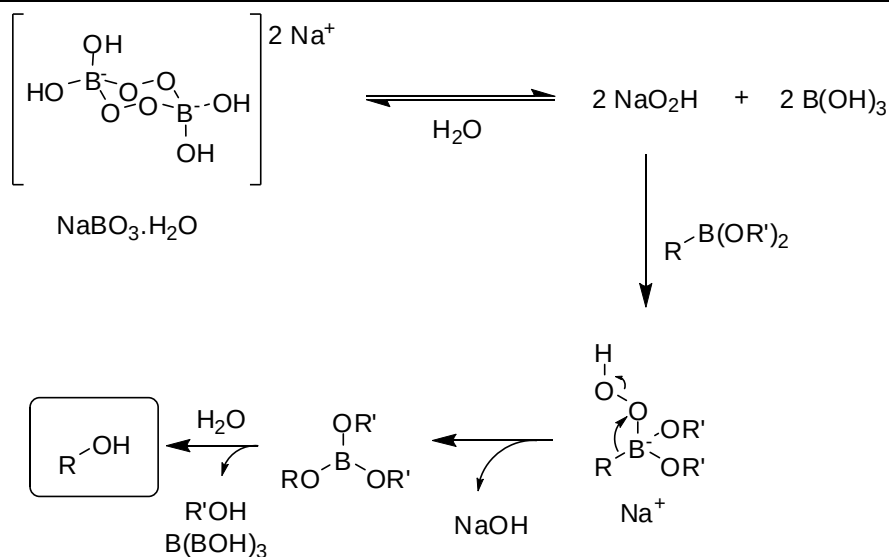


Figure 223

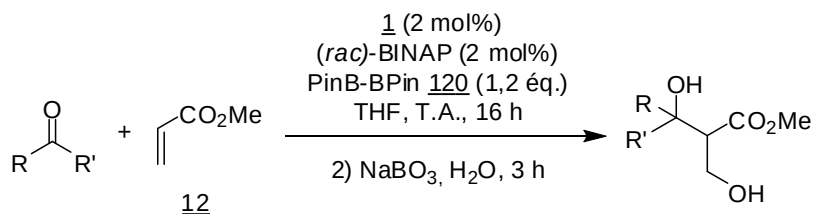
III. Variation de l'électrophile

La réaction donnant des résultats encourageants, différents substrats ont été engagés afin d'évaluer la tolérance du système vis-à-vis de différents groupements fonctionnels.

Nous avons choisi de commencer par les électrophiles, en les engageant dans la réaction avec l'acrylate de méthyle 12 (Figure 224).

La réaction avec le benzaldéhyde (entrée 1) aboutit à un excellent rendement de 91 %. Celles avec les groupements aromatiques substitués par des groupements électro-capteurs donnent des rendements moyens, 68 % pour le *para*-chloro (entrée 2) et 73 % pour le *para*-trifluorométhyle (entrée 3). L'utilisation d'un aromatique plus riche, le *para*-méthoxybenzaldéhyde (entrée 4) donne, quant à lui, à un rendement de 74 %. Avec un aldéhyde substitué par un cycle hétéroaromatique, le 2-furyle (entrée 5), le produit 130 est isolé avec 77 % de rendement.

Chapitre 4 : Les réactions tandems borylation-aldols



r.d.: 1/1

Entrée	R	R'	Rendement (%)	Produit
1	Ph	H	91	<u>126</u>
2	<i>p</i> -Cl-Ph		68	<u>127</u>
3	<i>p</i> -CF ₃ -Ph		73	<u>128</u>
4	<i>p</i> -OMe-Ph		74	<u>129</u>
5	2-furyle		77	<u>130</u>
6	PhCH ₂ CH ₂		67	<u>131</u>
7	Cy		92	<u>132</u>
8	<i>t</i> -Bu		70	<u>133</u>
9	Ph	Me	76	<u>134</u>
10	-(CH ₂) ₅ -		89	<u>135</u>

Produits isolés

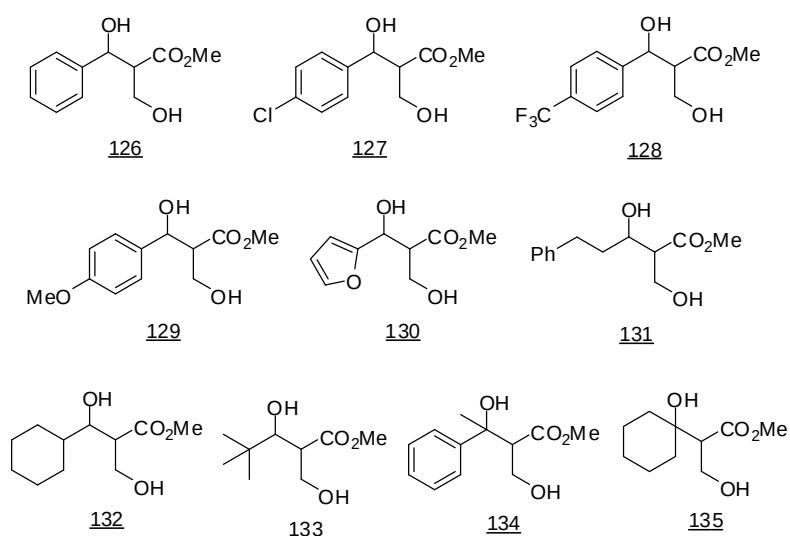


Figure 224

La réaction avec un aldéhyde primaire, le 3-phénylpropionaldéhyde (entrée 6), donne un rendement de 67 %, avec le cyclohexanecarboxaldéhyde (entrée 7), 92 % et avec le triméthylacétaldéhyde (entrée 8), 70 %. Enfin, la réaction fonctionne encore mieux avec les cétones puisque l'adduit avec l'acétophénone (entrée 9) est isolé avec un rendement de 76 % et celui avec la cyclohexanone (entrée 10), 89 %.

Par ailleurs, les diastéréosélectivités sont à chaque fois nulles.

IV. Variation de l'accepteur de Michael

Nous nous sommes ensuite penchés sur les accepteurs de Michael. Cela nous a semblé prometteur, puisqu'aucun problème de chimiosélectivité n'a été détecté jusqu'ici. Différents accepteurs de Michael ont été soumis aux conditions réactionnelles (Figure 225).

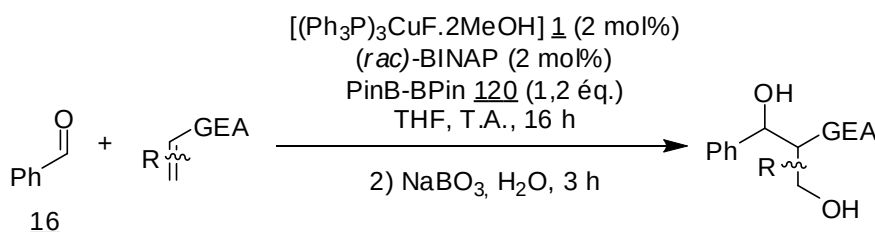


Figure 225

Les premières études concernent l'effet de la substitution de la double liaison sur la réaction. Pour cela, des réactions ont été conduites avec le méthacrylate 13, le crotonate 14 et le diméthylacrylate de méthyle 15. Les résultats obtenus avec le benzaldéhyde sont présentés dans le Tableau 13. La réaction avec le méthacrylate 13 aboutit à la formation de l'adduit 136 avec une bonne activité, mais sans diastéréosélectivité. La réaction avec le crotonate de méthyle 14 aboutit à l'adduit 137 qui présente trois centres stéréogéniques contigus.

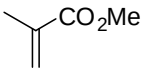
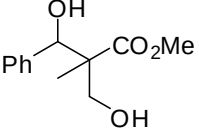
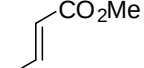
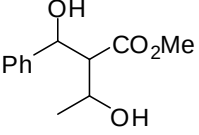
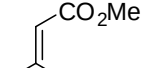
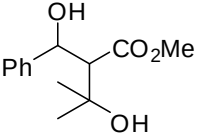
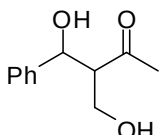
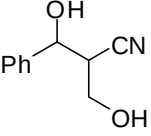
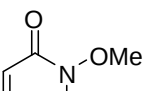
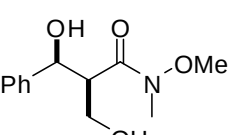
Accepteur de Michael	Produit	Rendement	r.d.
 <u>13</u>	 <u>136</u>	79 %	1/1
 <u>14</u>	 <u>137</u>	T.A. : conversion complète 0 °C : conversion complète	1/1/0,8/0,5 1/0,8/0,8/n.d.
 <u>15</u>	 <u>138</u>	pas de réaction	
 <u>31</u>	 <u>139</u>	69 %	1/1
 <u>36</u>	 <u>140</u>	76 %	1/1
 <u>39</u>	 <u>141</u>	73 %	<i>syn/anti</i> 2/1

Tableau 13

La conversion est complète, mais les quatre diastéréoisomères sont détectés par R.M.N. rendant les analyses et les purifications d'une grande complexité. Une légère amélioration des résultats est observée lorsque la température est abaissée à 0°C. Toutefois, une diminution plus poussée de la température se traduit par l'arrêt de la réaction.

Finalement, le système catalytique s'est montré incapable de procéder à la borylation du diméthylacrylate de méthyle 15. Ni l'adduit 138, ni même le produit de borylation sans réaction aldol n'a été détecté, montrant ici les limites de réactivité du système catalytique.

L'utilisation d'autres groupements électroattracteurs a ensuite été examinée. Nous avons testé la méthylvinylcétone 31, l'acrylonitrile 36, et l'acrylamide de Weinreb 39.

A chaque fois, les conversions sont complètes et l'adduit oxydé est le seul produit de réaction isolé.

L'énone 31 donne une bonne réactivité et l'adduit 139 est obtenu sans diastéréosélectivité avec un rendement de 69 %. Il est intéressant de noter que ni la polymérisation en 1,4, ni la dimérisation en 1,2 de la cétone ne sont observées.

L'acrylonitrile 36 donne une bonne réactivité et le produit 140 est isolé avec 76 % de rendement. Etonnamment, aucune diastéréosélectivité n'est observée, alors que ce substrat donne généralement de bons résultats.

Enfin, l'amide de Weinreb 141 est isolé avec un bon rendement, 73 %, et surtout avec un rapport *syn/anti* de 2 pour 1. La stéréochimie a été déterminée par R.M.N. du proton après protection du diol 141 sous forme d'acétal 141B (Figure 226).

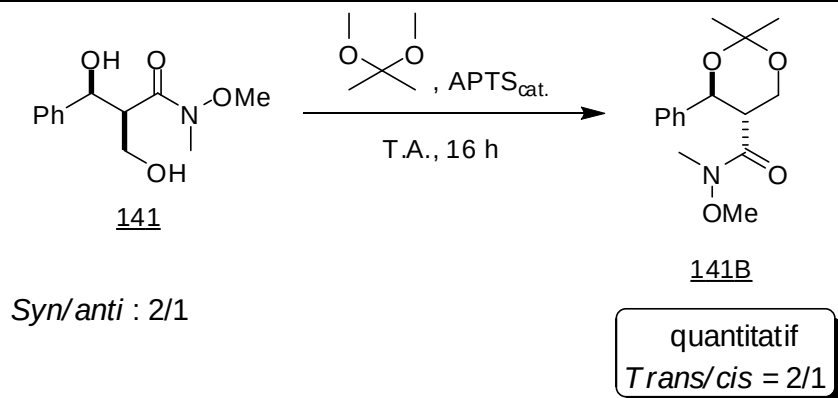


Figure 226

La constante de couplage entre le proton benzylique et celui en α de l'amide est de 10,2 Hz dans le composé majoritaire et 4,2 Hz dans le minoritaire. En supposant que les deux substituants ne prennent pas une position axiale, le composé majoritaire est *trans* et le minoritaire *cis*, et le produit **141** présente un rapport *syn/anti* de 2/1 (Figure 227).

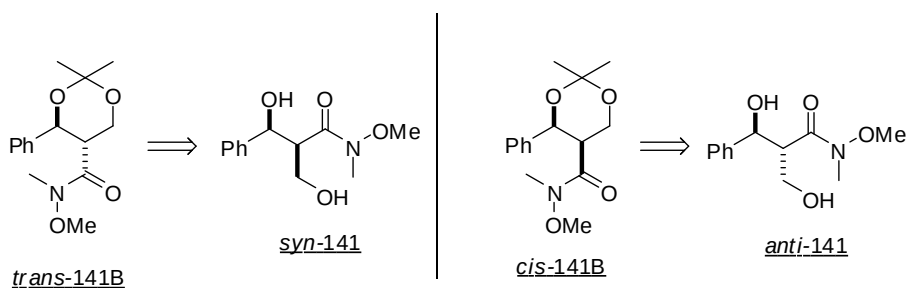


Figure 227

Le système catalytique montre une excellente activité ainsi qu'une grande tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels et l'utilisation d'une triple liaison désactivée a ensuite été examinée (Figure 228). L'intérêt est de former, en une seule étape, un ester boronique en position vinylique et fonctionnalisé.

Variation de l'accepteur de Michael

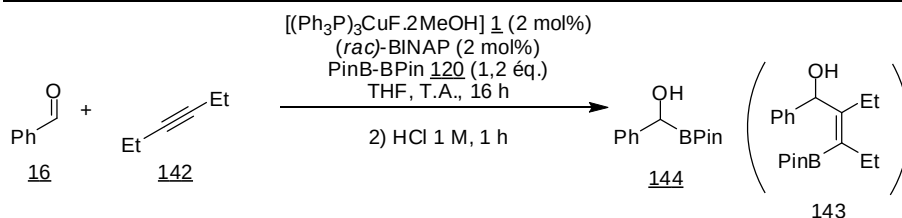


Figure 228

Le produit désiré 143 n'a cependant pas été obtenu mais pour la première fois, le produit d'addition du bore sur l'aldéhyde a été observé. Le manque de chimiosélectivité de la réaction s'explique par l'inertie de l'espèce active vis-à-vis de l'alcyne 142. Le boryl-cuivre s'additionne alors sur le benzaldéhyde de manière catalytique.

Comme le transfert du groupement borylé se fait avec une excellente réactivité, nous avons pensé étendre la méthodologie à d'autres nucléophiles. Le bisboronate 120 a donc été remplacé par deux autres pro-nucléophiles, un phényle substitué par un ester boronique 120B ou un trifluoroborate de potassium 120C (Figure 229)

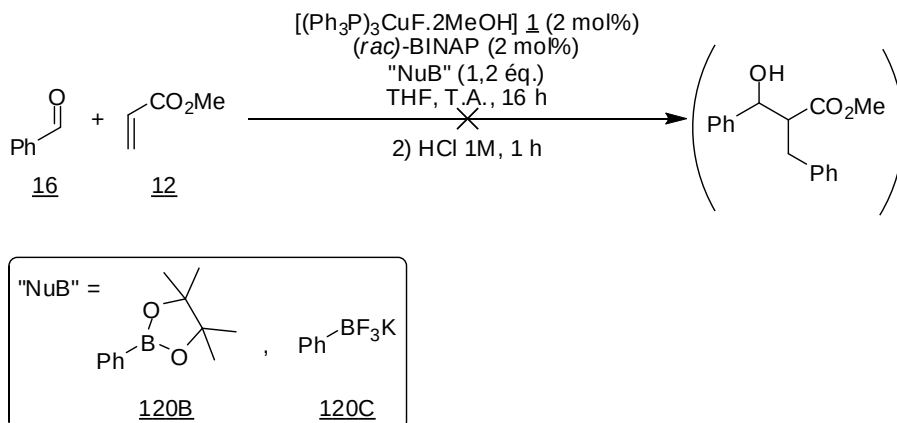


Figure 229

Aucune réaction n'a été détectée dans les deux cas.

Chapitre 4 : Les réactions tandems borylation-aldols

La méthodologie présente jusqu'ici comme inconvénient majeur de ne pas pouvoir isoler les composés en gardant le bore sur la molécule. C'est pourquoi, nous nous sommes intéressés aux trifluoroborates. Ces composés sont stables et facilement isolables par recristallisation.¹²⁴ Deux essais ont été tentés afin d'isoler les trifluoroborates de potassium des adduits avec l'acrylonitrile 31 et l'acrylamide de Weinreb 39 (Figure 230).

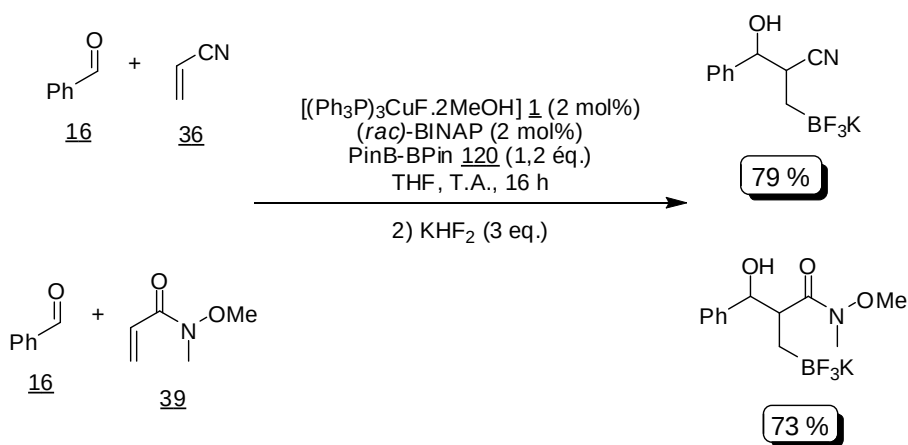


Figure 230

Bien que les rendements soient bons, ce protocole souffre d'un manque de reproductibilité et la recristallisation doit généralement être répétée afin d'obtenir un rendement correct. De plus, la caractérisation de ce type de composé n'est pas possible, car le produit qui était soluble dans l'acétone, précipite après une demi-heure. Toutes les tentatives de resolubilisation ou de caractérisation en tube sous atmosphère inerte se sont soldées par un échec. Toutes ces raisons nous ont poussés à abandonner cette voie peu attrayante.

Afin de valoriser la méthodologie, une application en couplage de Suzuki a été réalisée. Après évaporation du THF, le produit de réaction tandem a été directement soumis aux conditions de couplage, sans isoler l'intermédiaire afin de garder l'alcool sous forme d'ester borique. Ce composé est soumis à

Variation de l'accepteur de Michael

du palladium tetrakis(triphenylphosphine), du fluorure de césium, et de l'iodobenzène dans le DMF selon une procédure décrite par le Professeur HARTWIG.¹²² Le produit d'arylation est finalement isolé avec un rendement de 89 % sur deux étapes (Figure 231).

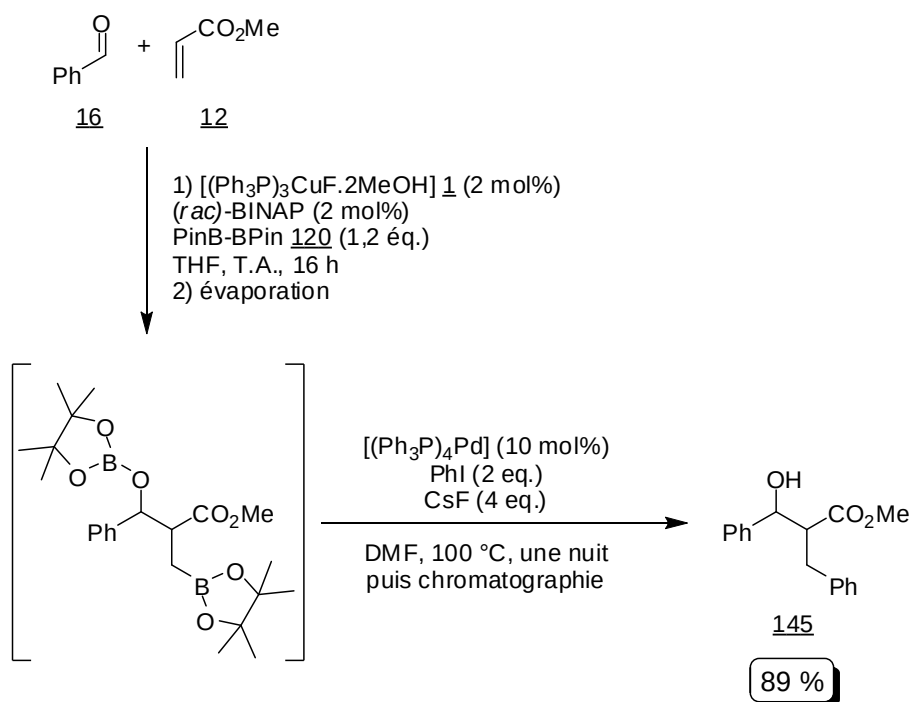


Figure 231

V. Développement d'une version énantiosélective basée sur l'utilisation de ligands chiraux

Après avoir évalué l'activité et la tolérance du système catalytique, nous nous sommes intéressés au développement d'une version énantiosélective basée sur l'utilisation de catalyseurs chiraux.

Chapitre 4 : Les réactions tandems borylation-aldols

La réaction entre le cyclohexanecarboxaldéhyde 26 et l'acrylate de méthyle 12 a été sélectionnée comme réaction modèle car les différents stéréoisomères de l'adduit correspondant sont séparables par chromatographie gazeuse sur phase stationnaire chirale.

La première étape a été d'optimiser la réaction. Concernant le solvant, le toluène s'est montré particulièrement avantageux puisque dans ce cas, une légère diastéréosélectivité (60/40) est observée (Figure 232). La température a été baissée, mais dès $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, la réaction devient extrêmement lente puisque 60 % de conversion sont obtenus après une nuit. Par contre, la température n'a pas d'effet sur la diastéréosélectivité.

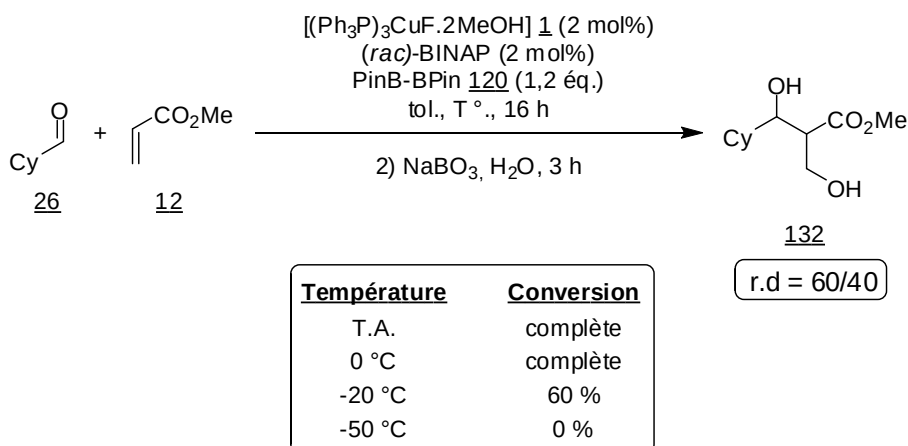


Figure 232

La stéréochimie relative des produits a été déterminée par R.M.N. sur les produits cyclisés sous forme d'acétonide en utilisant la même démarche que pour l'amide de Weinreb.

Développement d'une version énantiosélective basée sur l'utilisation de
ligands chiraux

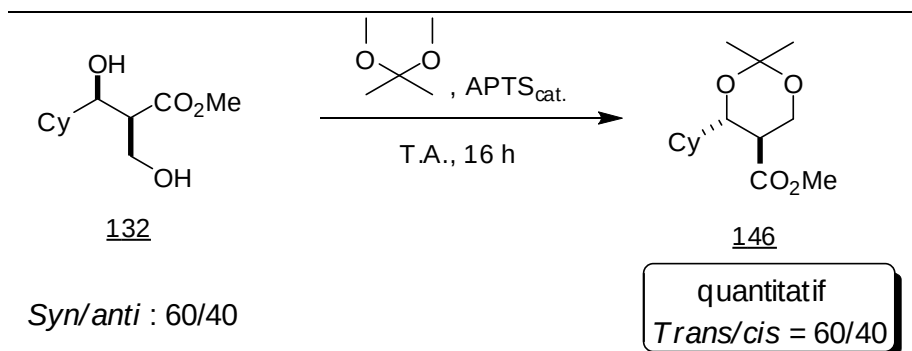
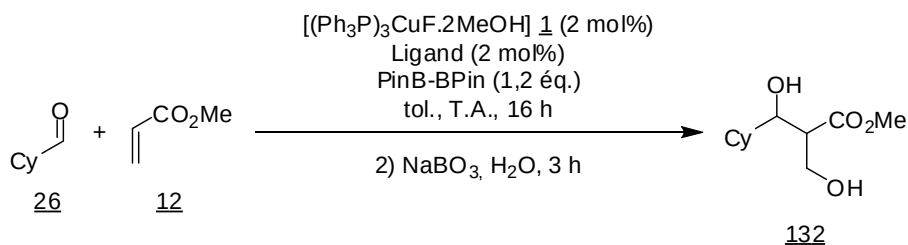


Figure 233

Un criblage de ligands chiraux a ensuite été entrepris en commençant par ceux qui avaient donné les meilleurs résultats en réaction tandem aldolisation réductrice (Figure 234). Les résultats sont repris dans le Tableau 14. Les résultats ont été déterminés par chromatographie gazeuse sur phase chirale. La conversion est à chaque fois complète.

Le premier ligand, la (S)-BINAP **L1**, permet d'obtenir un excès diastéréoisomérique (e.d.) de 38 % et des excès énantiomériques de seulement 8 % sur l'isomère majoritaire et 63 % sur le minoritaire.

La (S)-MeO-BIPHEP **L3** permet une légère amélioration des résultats et un excès diastéréoisomérique de 42 % est obtenu. Les excès énantiomériques sur le diastéréoisomère *syn* n'est que de 10 % est celui sur le *anti* de 70 %.



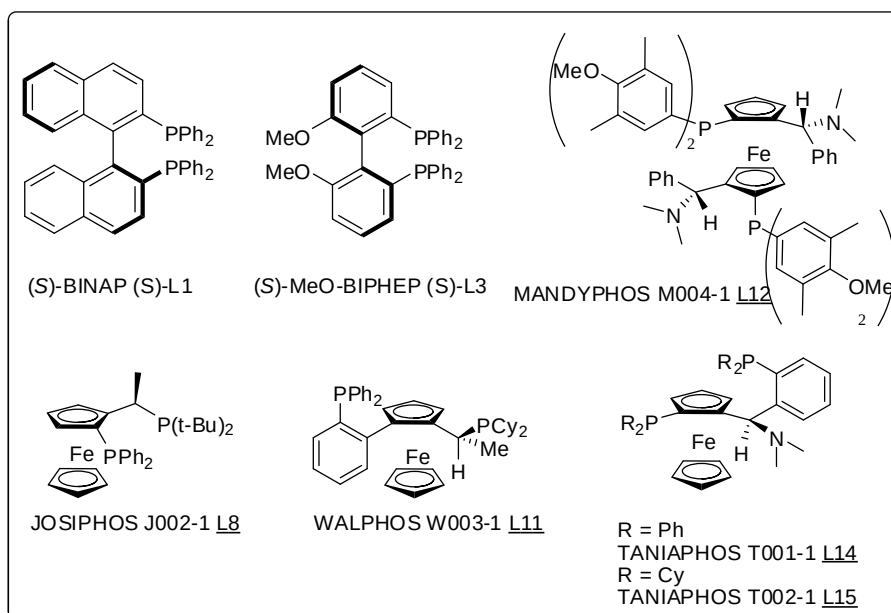


Figure 234

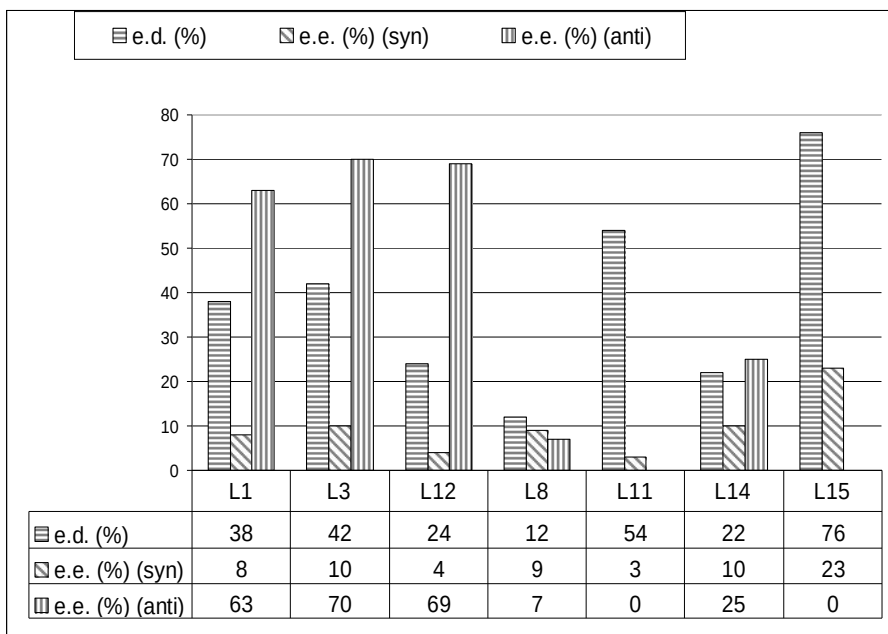


Tableau 14

Développement d'une version énantiosélective basée sur l'utilisation de
ligands chiraux

La diphosphine MANDYPHOS M004-1 L12 aboutit à des résultats inférieurs en termes de diastéréo- et d'énantiosélectivités. L'excès diastéréoisomérique est de 24 % et les excès énantiomériques de 4 et 69 % respectivement sur l'isomère majoritaire et minoritaire.

Le ligand JOSIPHOS J002-1 L8 donne de très mauvais résultats. L'excès diastéréoisomérique est de 12 % et les excès énantiomériques ne dépassent pas 9 %.

La WALPHOS W003-1 L11 génère une bonne diastéréosélectivité puisqu'un excès de 54 % est mesuré. Par contre, les adduits sont obtenus sous forme pratiquement racémique.

La TANIAPHOS T001-1 L14 permet d'obtenir de meilleurs excès énantiomériques, 10 et 25 % respectivement sur l'isomère majoritaire et minoritaire. Par contre, la diastéréosélectivité est moins bonne avec 22 % d'excès.

Enfin, la TANIAPHOS T002-1 L15 donne les meilleurs résultats de la série. L'excès diastéréoisomérique est de 76 % ce qui donne un rapport *syn/anti* de 88/12. L'excès énantiomérique sur l'isomère *anti* n'a pas pu être déterminé et celui sur le *syn* est de 23 %.

De manière générale, les ligands donnent des diastéréosélectivités très variables, et la relation avec la structure est difficile à établir. Les excès énantiomériques sur l'isomère *anti* sont généralement bons avec des valeurs allant jusque 70 %. Malheureusement, les excès sur l'isomère majoritaire *syn* sont faibles avec un maximum à 23 %.

Les mauvais résultats nous ont poussés à mettre le développement de cette méthodologie en attente, et à nous concentrer sur des versions diastéréosélectives.

VI. Développement d'une version diastéréosélective

VI.1. Travaux préliminaires

Nous nous sommes ensuite attelés au développement d'une version diastéréosélective, en d'autres termes, une version permettant le contrôle de la relation stéréochimique relative entre les deux nouveaux centres formés.

Notre stratégie est d'identifier dans un premier temps une réaction qui ne pose pas de problème de contrôle de la stéréochimie relative. Si un seul diastéréoisomère est obtenu, il sera plus facile dans un deuxième temps de contrôler la stéréochimie absolue du produit. Ce contrôle peut se faire de deux manières : soit par le catalyseur chiral, soit par utilisation d'un centre chiral déjà présent dans la molécule.

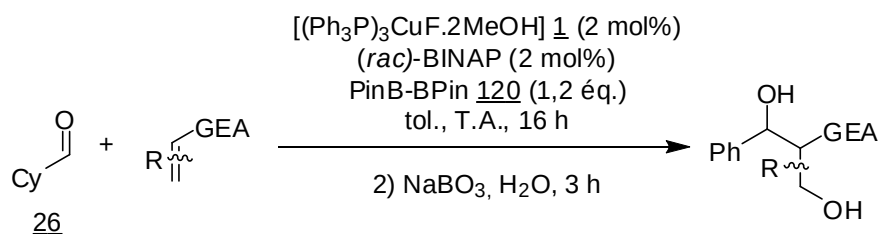
Le premier travail est l'identification d'une réaction dont le contrôle de la stéréochimie relative n'est pas problématique. Durant le développement d'une version énantiosélective, nous avons découvert que l'utilisation du cyclohexanecarboxaldéhyde comme électrophile et du toluène comme solvant permettait de générer une légère diastéréosélectivité.

De ce fait, différents alcènes activés ont été testés avec le cyclohexanecarboxaldéhyde dans le toluène (Figure 235).

La réaction avec le méthacrylate d'éthyle 13B aboutit au produit 146 qui a été isolé avec un rendement de 69 % et dont le rapport diastéréoisomérique est de 2/1.

La méthylvinylcétone donne une faible sélectivité (60/40) et l'adduit 147 est obtenu avec un rendement de 77 %.

Développement d'une version diastéréosélective



Accepteur de Michael	Produit	Rendement	r.d.
 <u>13B</u>	 <u>147</u>	87 %	2/1
 <u>31</u>	 <u>148</u>	77 %	60/40
 <u>36</u>	 <u>149</u>	87 %	<i>anti/syn</i> 3/1
 <u>39</u>	 <u>150</u>	73 %	<i>syn/anti</i> 3/1

Figure 235

Chapitre 4 : Les réactions tandems borylation-aldols

Avec l'acrylonitrile 36, le composé 148 est obtenu avec 87 % de rendement, mais surtout un rapport *anti/syn* de 3/1, alors qu'aucune sélectivité n'était obtenue avec le benzaldéhyde.

Enfin, la réaction avec l'acrylamide de Weinreb 39 donne un rendement en adduit 149 de 73 %. Malheureusement, le rapport *syn/anti* ne passe qu'à 3/1 contre 2/1 avec le benzaldéhyde dans le THF.

Toutefois, les diastéréosélectivités, bien que très encourageantes, ne nous ont pas convaincus, et nous avons supposé qu'un meilleur contrôle pouvait être obtenu si la molécule présente une rigidité suffisante, comme dans le cas des structures cycliques. En collaboration avec le docteur Julien PETRIGNET et dans le cadre du mémoire de Virginie CIRRIEZ, un essai a été réalisé avec la cyclohexènone 28 (Figure 236).¹²⁵ Afin de simplifier la purification et de déterminer la stéréochimie relative, le produit a été isolé sous forme protégée en acétonide.

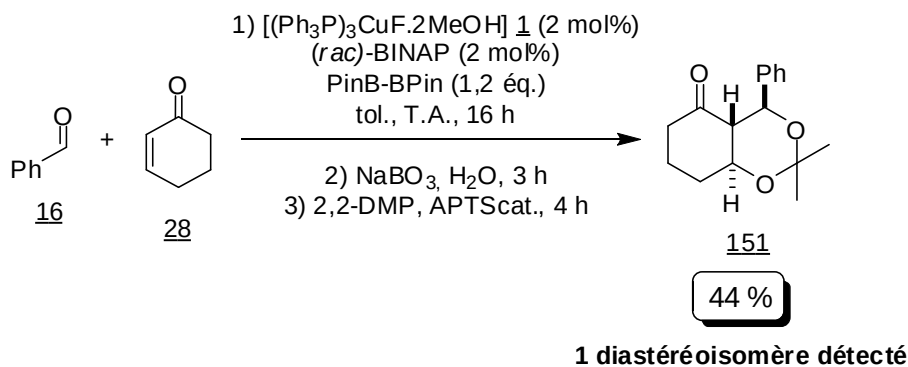


Figure 236

Nous avons été ravis qu'un seul diastéréoisomère ait été détecté dans le brut réactionnel de la première étape, puis isolé après oxydation et cyclisation. Malheureusement, un rendement médiocre a été obtenu, ce qui s'explique par le nombre de manipulations opérées. La stéréochimie de la jonction de cycle s'explique par l'addition de l'aldéhyde sur la face de l'énolate opposée à celle de l'ester boronique (Figure 237). L'addition sur l'aldéhyde se fait

Développement d'une version diastéréosélective

par un état de transition dont les gênes stériques sont minimisées, avec l'hydrogène pointant vers le cycle, et l'oxygène pointant dans la même direction que le bore.

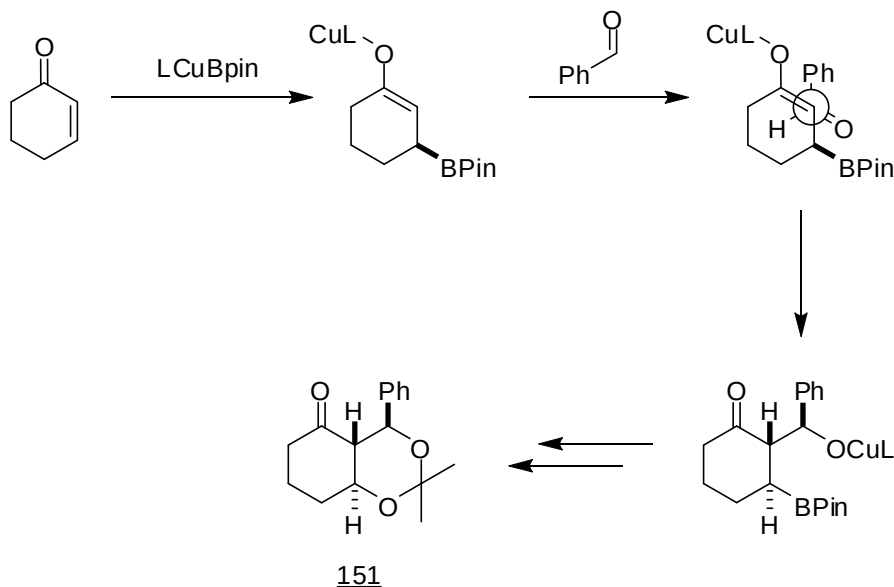


Figure 237

VI.2. Variation de substrats

Différents substrats ont été testés dans la réaction afin d'étudier leur influence sur l'activité et la sélectivité du catalyseur.

Divers aldéhydes aromatiques et aliphatiques présentant des propriétés stériques et électroniques différentes ont été utilisés (Figure 238).

Avec le cyclohexanecarboxaldéhyde (entrée 1), le produit 152 est obtenu avec un faible rendement, 22 %, et une diastéréosélectivité réduite à 2/1/0/0. Avec le *para*-anisaldéhyde (entrée 2), la conversion est relativement mauvaise, et le taux catalytique doit être monté à 5 mol% pour donner l'adduit désiré. Pour une raison inconnue, une réaction de rétro-aldol a été observée durant l'étape de cyclisation.

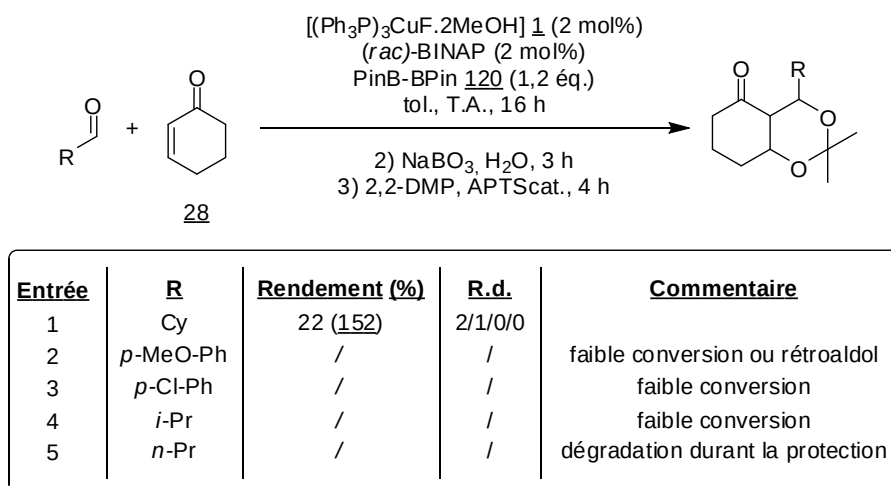


Figure 238

Le *para*-chloro-benzaldéhyde (entrée 3) et l'isobutyraldéhyde (entrée 4) donnent de faibles conversions, même en augmentant le taux catalytique. Le butyraldéhyde (entrée 5) aboutit à une conversion complète mais l'adduit désiré s'est dégradé durant l'étape de protection.

Ces résultats peu encourageants sont en grande partie à mettre sur le compte du manque de reproductibilité de la réaction et sur la grande sensibilité de l'espèce active. Une grande variabilité des résultats est observée suivant la qualité du bisboronate, même lorsqu'il est purifié juste avant la réaction. De plus, le substrat est une oléfine disubstituée, alors que presque tous les résultats précédents ont été obtenus avec des alcènes monosubstitués. Il est probable que la cinétique de réaction soit fortement dépendante de l'encombrement stérique de l'accepteur de Michael. Si le catalyseur présente une faible stabilité, il est vraisemblable qu'il se dégrade avant la fin de la réaction. Une expérience a été réalisée afin d'évaluer la stabilité de l'espèce boryl-cuivre. Le fluorure de cuivre 1 et la (*rac*)-BINAP ont été mis en solution en présence du bisboronate 120. Lorsque les substrats sont additionnés immédiatement, le système présente une activité catalytique.

Développement d'une version diastéréosélective

Cependant, si le mélange est agité plus de quinze minutes avant de rajouter les substrats, aucune activité catalytique n'est détectée. C'est cela qui nous a amenés à additionner le composé diboré en dernier lieu. Afin de s'assurer la meilleure reproductibilité possible, le bisboronate 120 est conservé en boîte à gants dès réception du produit.

En ce qui concerne l'accepteur de Michael, diverses énonés ont été testées afin d'évaluer l'influence de la substitution de la double liaison et la taille du cycle sur les résultats. L'énone à sept chaînons n'étant pas disponible commercialement à un prix abordable³, sa synthèse a été entreprise en utilisant une procédure connue de la littérature (Figure 239).¹²⁶

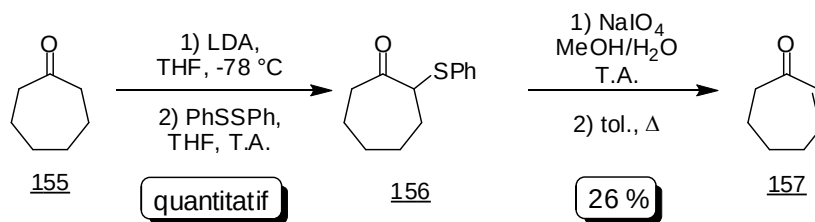


Figure 239

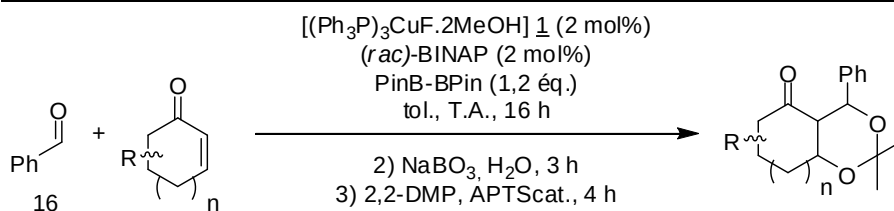
Le rendement de 26 % est justifié par la complexité de la purification.

Les résultats sont résumés dans la Figure 240.

La 3-méthylecyclohexènone 153 qui présente une substitution en β et la (*R*)-carvone 154 avec un centre stéréogénique en plus de son méthyle en α n'ont pas donné de réaction. Aucunes traces d'adduit aldol n'ont été détectées et de plus, dans le cas de la carvone 154, seul le composé 144 a été observé, attestant du manque de réactivité de l'espèce catalytique vis-à-vis de ces substrats encombrés.

³ 118,8 € pour 2,5 g à 80 % de pureté sur le site internet de Sigma-Aldrich le 3/11/09

Chapitre 4 : Les réactions tandems borylation-aldols



Enone	Produit désiré	Résultat
 <u>153</u>		Pas de réaction
 <u>154</u>		Pas de réaction et <u>144</u>
 <u>157</u>		 <u>158</u> $< 10 \%$
 <u>159</u>		 <u>161</u>

Figure 240

Avec le cycloheptènone 157, bien que la conversion soit bonne, le produit oxydé et cyclisé 158 n'a été isolé qu'avec un très faible rendement, inférieur à 10 %. Cela est dû à la difficulté de purification du produit par

chromatographie. Notre stock de composé 157 ne nous a pas permis de reproduire la manipulation, et par manque de temps cette expérience n'a pas été réitérée. Avec la cyclopentènone 159, le produit d'oxydation se déshydrate spontanément pour donner l'énone 161, détruisant deux centres stéréogéniques.

Afin de contourner ce problème diverses stratégies ont été envisagées, mais aucune n'a permis de trouver une solution.

VI.3. Utilisation de substrats chiraux

Bien que la problématique de l'isolement du produit ne soit pas résolue, nous avons tout de même décidé de nous lancer de manière parallèle dans l'utilisation de substrats chiraux.

L'intérêt d'utiliser des substrats chiraux réside dans le contrôle de la diastérosélectivité faciale lors de l'addition du groupement borylé. Si l'addition de l'ester boronique se fait sur une seule des faces énantiotopiques de l'énone, et que la réaction est diastérosélective, alors les stéréochimies relatives mais aussi les configurations absolues peuvent être contrôlées (exemple dans la Figure 241).

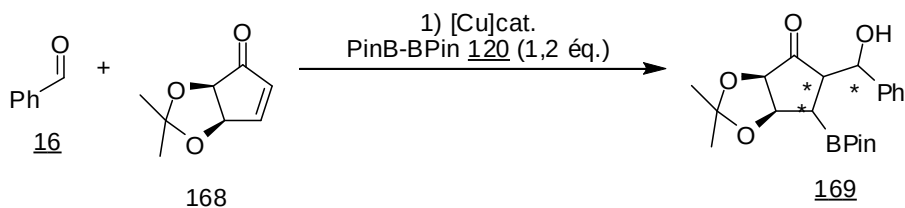


Figure 241

Cela aboutit à des molécules polyfonctionnalisées qui présentent des similitudes structurales avec les carbasucres dont certains ont montré des propriétés biologiques intéressantes (Figure 242).

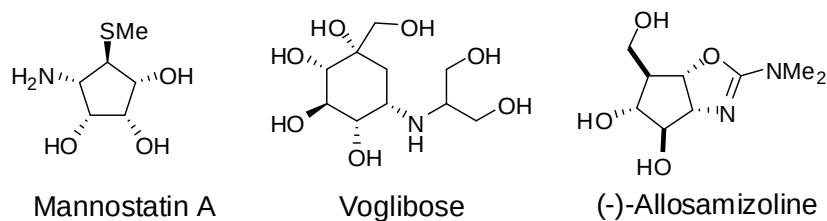


Figure 242

Nous avons sélectionné comme substrat modèle l'énone 168 dont une synthèse en trois étapes à partir du D-lyxose 170 est décrite (Figure 243).¹²⁷

La première étape consiste à traiter le lyxose 170 avec du 2,2diméthoxypropane dans un mélange acétone-méthanol avec une quantité catalytique d'acide perchlorique. Durant cette étape, l'alcool anomérique est protégé sous forme d'acétal méthylique et l'acétonide 171 est formé avec un rendement quantitatif.

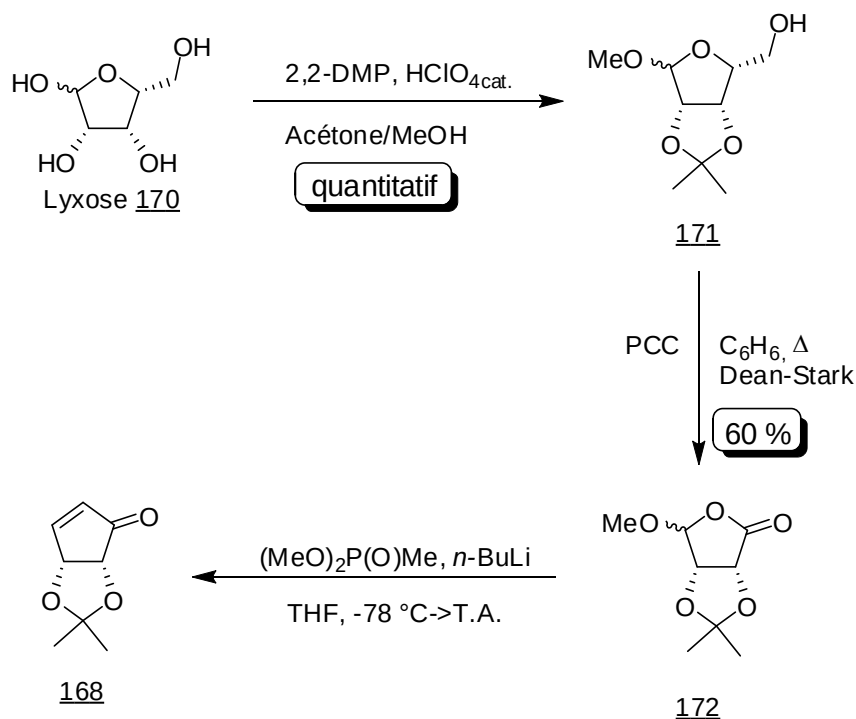


Figure 243

Développement d'une version diastéréosélective

La deuxième étape est une oxydation avec du chlorochromate de pyridinium. Nous avons remarqué que l'oxydant doit être rigoureusement anhydre pour fonctionner de manière optimale, d'où l'utilisation d'un appareil de Dean-Stark pour éliminer l'eau formée au cours de la réaction. Finalement, le composé 172 est obtenu avec un rendement de 60 %.

La troisième étape est une oléfination basée sur la chimie des phosphonates. Malheureusement, cette étape ne fonctionne pas en dépit des efforts réalisés. Une voie de synthèse en six étapes à partir du D-ribose 173 a alors été sélectionnée (Figure 244).^{128, 129} L'intérêt de cette synthèse est qu'elle met en pratique des réactions plus « classiques » et donc mieux connues et plus reproductibles.

La première étape est une protection sous forme d'acétonide 174 dont le rendement est quantitatif. Un premier essai a été réalisé en utilisant de l'acide sulfurique concentré, mais une dégradation du produit a été observée. Ensuite, un excès de bromure de vinylmagnésium est additionné sur l'aldéhyde masqué sous forme de lactol pour donner le triol 175 avec un rendement de 80 % sans purification. Le produit est ensuite engagé dans le clivage oxydant du diol par du periodate, ce qui forme le lactol 176 avec un rendement de 65 %. Une oléfination de Wittig est réalisée afin de donner le diène 177 avec 60 % de rendement. Ce produit est engagé en réaction de métathèse cyclisante en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération et l'alcool allylique 178 est obtenu avec un rendement quantitatif. Finalement, une oxydation de l'alcool allylique 178 avec du dioxyde de manganèse est réalisée, mais le rendement de cette réaction n'est que de 32 %. Ce faible rendement s'explique par la difficulté de purification par chromatographie. A nouveau, nous avons privilégié la pureté par rapport au rendement et l'énone 168 est isolée avec un rendement global de 7 %.

Chapitre 4 : Les réactions tandems borylation-aldols

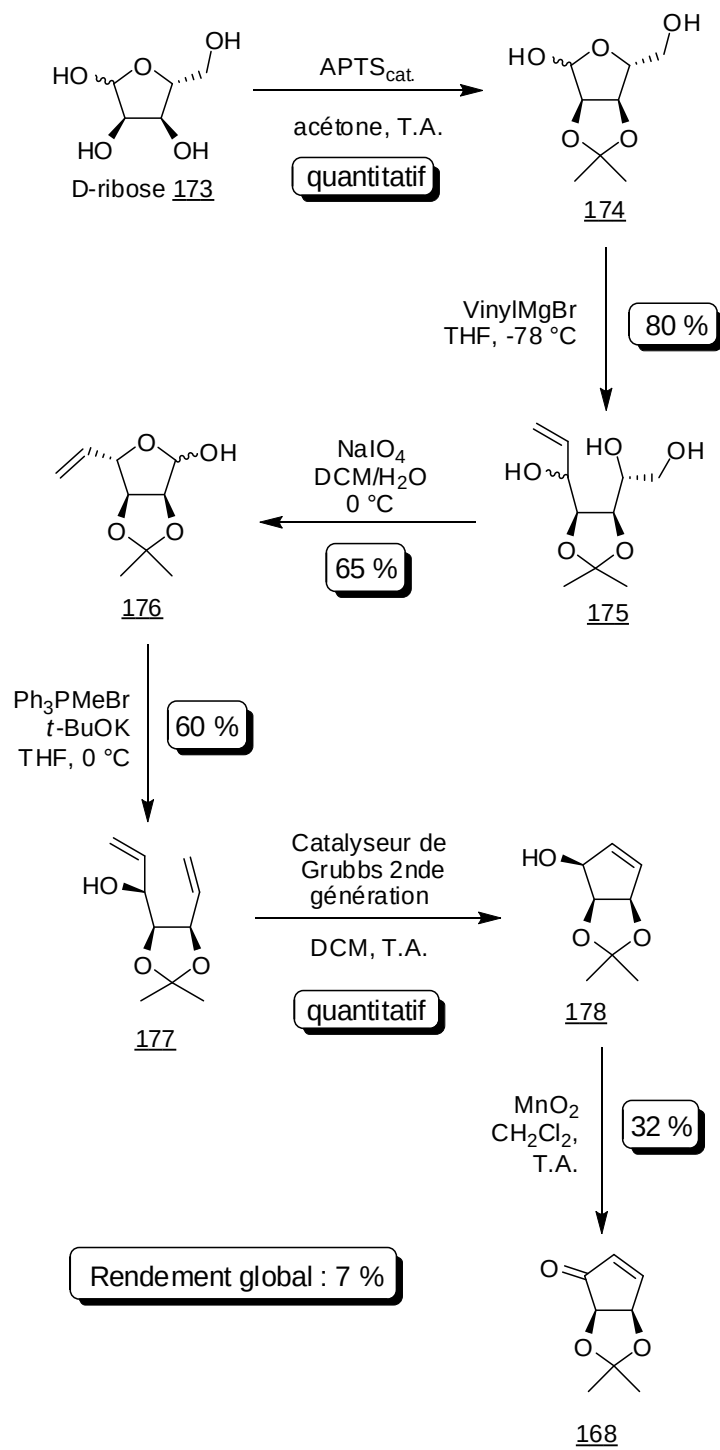
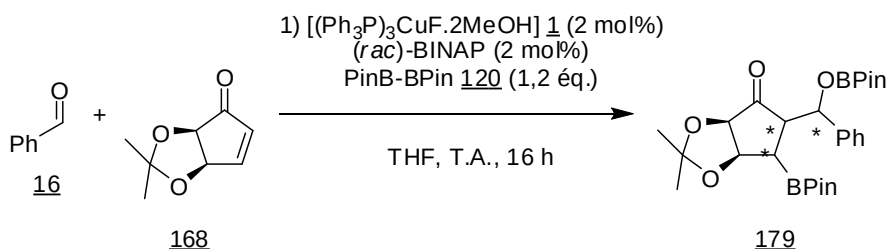


Figure 244

Cette énone a ensuite été engagée dans la réaction tandem de borylation-aldol avec le benzaldéhyde 16 (Figure 245).



un seul diastéréoisomère détecté

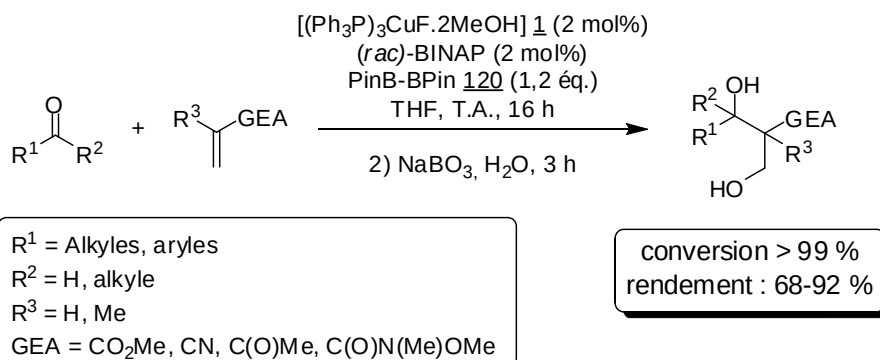
Figure 245

La réaction a donné le produit 179 avec une bonne conversion, et tout le produit 168 est consommé, indiquant que le dioxolane ne gêne pas le catalyseur outre mesure. De plus, à notre plus grande satisfaction, le produit polyfonctionnalisé 179 est détecté sous forme d'un seul diastéréoisomère, ce qui implique le contrôle de la stéréochimie absolue des trois nouveaux centres stéréogéniques formés.

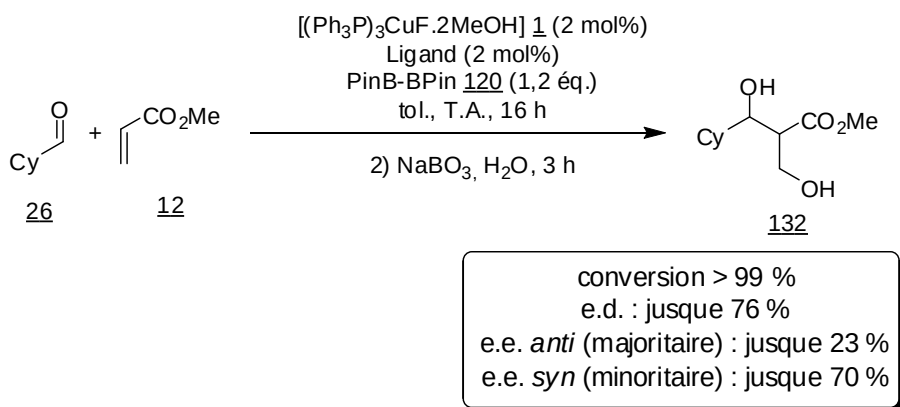
Nous explorons maintenant de nouvelles méthodes d'isolement des composés formés.

VII. Conclusions

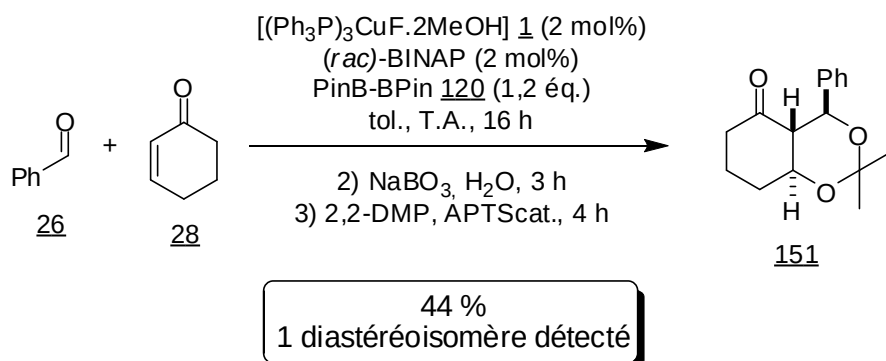
Le système catalytique s'est montré capable de réaliser des réactions tandems borylation-aldolisation avec une grande efficacité. Cela étend grandement l'utilité synthétique de ce type de réaction parce que l'ester boronique formé est facilement dérivatisable par oxydation ou par couplage de Suzuki. Cependant, il n'est pas facile de garder le groupement borylé sur l'adduit formé car sa stabilité n'est pas très élevée, et la formation de trifluoroborates est assez difficile à maîtriser. La réaction tolère l'utilisation de nombreux types de partenaires différents. Aldéhydes et cétones aliphatique et aromatiques comme électrophiles, et énoates, nitriles α,β -insaturés, énone et acrylamides au niveau de l'accepteur de Michael.



La chimiosélectivité est excellente, mais la diastéréosélectivité avec les substrats linéaires est nulle ou faible. Une extension à d'autres pronucléophiles a été tentée, malheureusement sans succès. Le développement d'une version énantiosélective ne s'est pas montré très encourageant, car l'excès énantiomérique sur l'isomère majoritaire ne dépasse pas 25 %.



C'est pourquoi nous avons entrepris le développement d'une version diastéréosélective, et nous avons découvert que les énones cycliques donnaient de très hautes diastéréosélectivités.

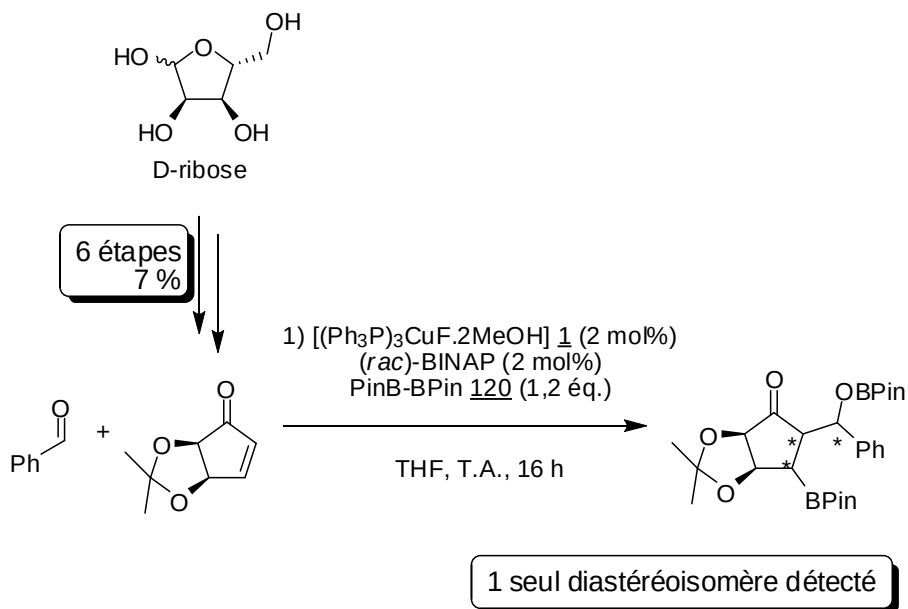


Toutefois, la faible réactivité de ces substrats a soulevé de gros problèmes de reproductibilité et l'exemplification de l'aldéhyde a été décevante. Des substrats plus encombrés présentant des oléfines trisubstituées se sont montrés inertes vis-à-vis du système catalytique. La cyclohepténone a donné une bonne réactivité, mais le produit n'a pas pu être isolé avec un rendement correct. Les énones cycliques à cinq chaînons ont soulevé un nouveau problème : les adduits oxydés se déshydratent spontanément. Plusieurs stratégies ont été testées : isoler l'ester boronique par chromatographie, précipiter le trifluoroborate de potassium, réduire *in situ* la cétone avec le

Chapitre 4 : Les réactions tandems borylation-aldols

catalseur au cuivre en présence de phénylsilane, et une séquence réduction de la cétone, protection du diol et oxydation de l'ester boronique.

Enfin, la synthèse d'une énone chirale a été entreprise. Une première stratégie en trois étapes n'a pas permis de former le produit désiré. Par contre, une synthèse en six étapes donné le substrat avec un rendement global de 7 %. Le test de ce substrat a été un succès puisque un seul diastéréoisomère est détecté, indiquant un contrôle de la stéréochimie absolue de trois nouveaux centres chiraux.

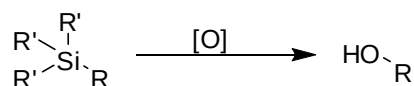


Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

I. Introduction

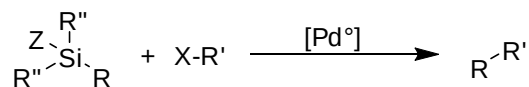
La principale difficulté rencontrée avec les dérivés du bore est la purification. Cela est dû à la stabilité des esters boroniques qui ont tendance à se dégrader lors des purifications par chromatographie. C'est pourquoi, nous avons été intéressés par l'addition d'un silane au lieu d'un ester boronique. Bien que ces composés soient moins réactifs, ils sont beaucoup plus stables, et seront donc plus facile à purifier que les esters boroniques. De plus, ils présentent un type de chimie proche de celle du bore (Figure 246). Ces groupements peuvent facilement être oxydés par oxydation de Tamao ou de Fleming, ou utilisés dans des couplages catalysés par du palladium. Les allylsilanes réagissent également avec des électrophiles *via* des réactions de Sakurai.

Oxydation de Tamao ou de Fleming



Au moins un des R' est différent d'un alkyle

Couplage de Hiyama



Z = OR, F

Réaction de Sakurai

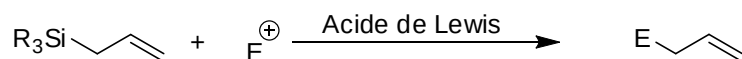


Figure 246

II. Travaux préliminaires

Le premier travail a consisté à synthétiser le borosilane 181 en utilisant un protocole de la littérature (Figure 247).¹³⁰ Les réactions sont généralement lancées sur une base de 5 grammes de chlorosilane. Sous atmosphère inerte, le chlorosilane est traité avec un excès de lithium métallique dans le THF. Il est capital d'agiter vigoureusement afin d'obtenir une bonne conversion. Le composé lithié correspondant est additionné sur un excès d'ester borique, ce qui donne le borosilane 181 et un alcoolate de lithium qui est filtré sur célite. Il est très important de procéder à la filtration sous atmosphère d'argon et de sécher préalablement la célite sous vide pour garantir un rendement jusque 80 % après distillation sous atmosphère réduite. Si ces conditions ne sont pas respectées, une forte baisse de rendement est observée. Le composé est suffisamment stable pour être manipulé à l'air, mais doit tout de même être conservé sous atmosphère inerte.

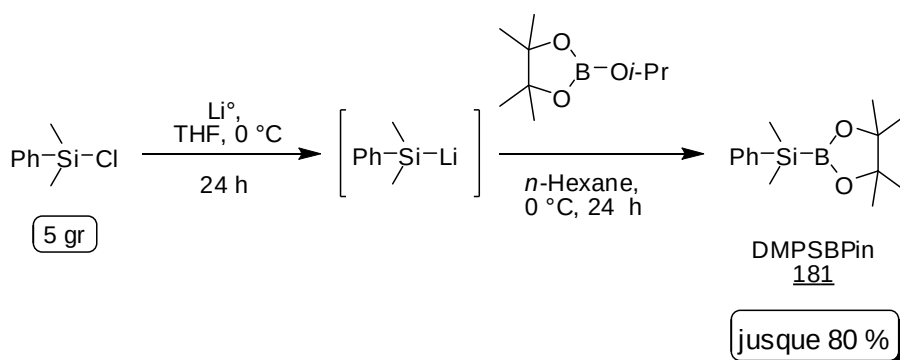


Figure 247

Ce composé a ensuite été testé dans la réaction tandem entre l'acrylate de méthyle 12 et le benzaldéhyde 16 (Figure 248).

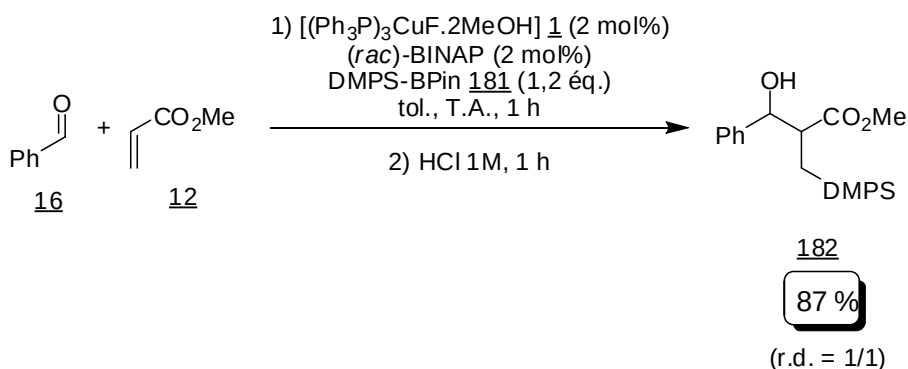


Figure 248

La première observation est que cette réaction est bien plus rapide que les diborations, puisqu'un dégagement de chaleur est détecté durant les cinq premières minutes de la réaction. La chimiosélectivité est totale, aucunes traces de produit d'addition sur l'aldéhyde ne sont détectées. Ensuite, la purification de ces produits est possible, et il n'y a pas de dégradation du produit durant la chromatographie. Le rendement de cette réaction est de 87 %. Malheureusement, aucune diastéréosélectivité n'est détectée.

Ces résultats nous ont intrigués, car la stratégie consistait au départ à additionner l'ester boronique au lieu du groupement silylé (Figure 249).

Première prévision

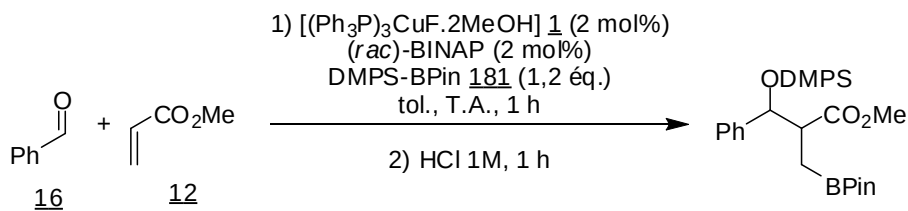


Figure 249

Comme les réactions avec le bis-boronate sont parfois très lentes et manquent de reproductibilité, nous avons pensé polariser la liaison afin de rendre la réaction plus rapide. La polarité de la liaison bore-silicium avait été

évaluée par comparaison des électronégativités de Pauling. Comme le bore est plus électronégatif que le silicium (2,04 contre 1,90), la liaison est polarisée avec une charge négative partielle sur le bore et une charge positive partielle sur le silicium (Figure 250). Nous avons donc supposé que c'est le bore qui sera transféré sur le cuivre, puis sur l'accepteur de Michael.

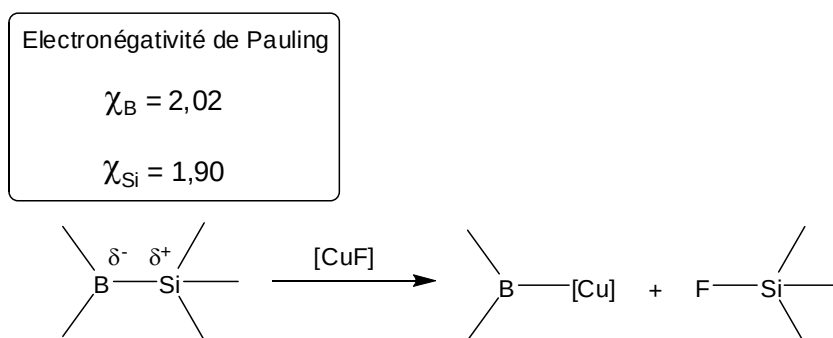


Figure 250

Cependant, sur base des calculs réalisés par le docteur Raphaël ROBIETTE, il s'est avéré que les transferts du silicium sur le cuivre et du fluor sur le bore sont favorisés thermodynamiquement, confirmant les résultats expérimentaux car la théorie de Markov lie la thermodynamique à la cinétique (Figure 251).⁴

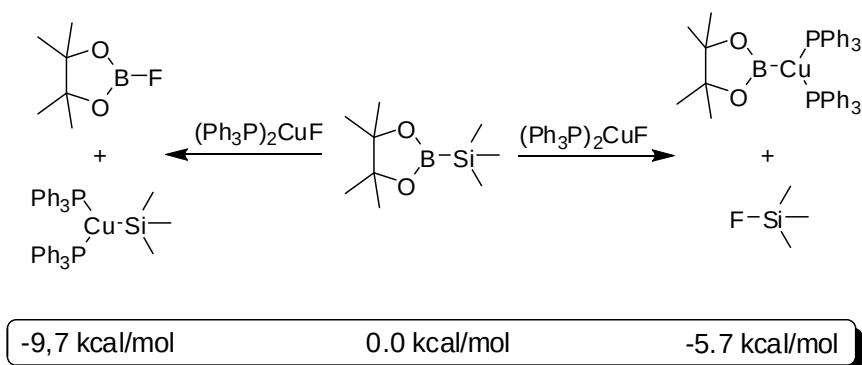


Figure 251

⁴ La méthode de calcul est donnée dans la partie expérimentale

C'est donc bien le silicium qui doit être transféré par le catalyseur. Cependant, inverser la chimiosélectivité en faveur de l'addition du silicium sur l'aldéhyde aurait pu être intéressant afin de diversifier la méthodologie. Dans ce cas, un réarrangement de Brook¹³¹ aurait permis d'inverser la polarité de l'aldéhyde et d'additionner le produit intermédiaire sur l'acrylate (Figure 252).

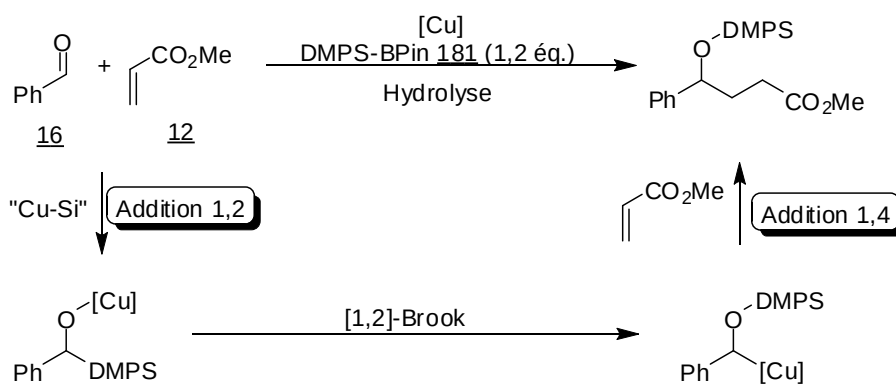


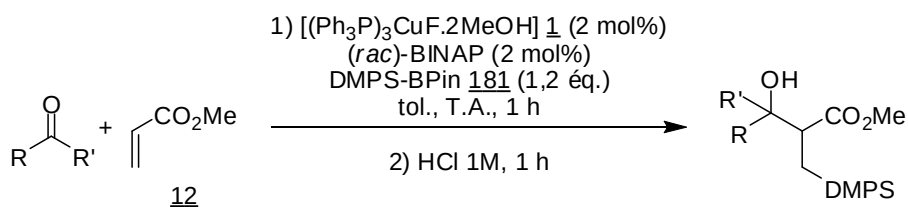
Figure 252

Il faut pour cela rendre le complexe de cuivre plus « dur » afin de provoquer le transfert du groupement silylé sur l'aldéhyde. Divers essais de changement de ligand (NHC ; phosphite) ou de métal (Co^{II} , Au^{I}) ont été réalisés afin de favoriser ce chemin réactionnel, toutefois sans succès.

III. Variation des substrats

Encouragés par ces excellents résultats, nous avons décidé de tester la réaction sur diverses familles de partenaires réactionnels afin d'évaluer la généralité de la méthodologie.

La réaction a été testée avec un aldéhyde énolisable, le cyclohexanecarboxaldéhyde **26** (Figure 253).



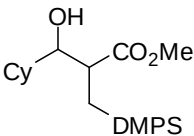
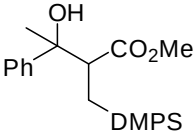
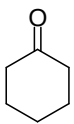
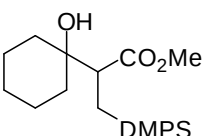
C\u00e9tone	Produit	Rendement
 <u>26</u>	 <u>183</u>	89 % (r.d. = 1/1)
 <u>27</u>	 <u>184</u>	78 % (r.d. = 1/1)
	 <u>185</u>	89 %

Figure 253

Le rendement de cette r\u00e9action est \u00e0 nouveau excellent et l'adduit silyl\u00e9 183 est isol\u00e9 avec 89 % de rendement et un rapport *syn/anti* de 1/1.

L'ac\u00e9toph\u00e9none et la cyclohexanone ont \u00e9t\u00e9 test\u00e9es afin d'\u00e9valuer le comportement de c\u00e9tones aliphatiques et aromatiques.

La r\u00e9action avec ces c\u00e9tones fonctionne admirablement, bien qu'avec une cin\u00e9tique plus lente. Cette fois, aucun d\u00e9gagement de chaleur n'est d\u00e9tect\u00e9 et

il faut un temps plus long pour observer par CCM la disparition des produits de départ.

La réaction avec l'acétophénone aboutit à l'adduit silylé 184 avec un rendement de 78 % et un rapport diastéréoisomérique de 1/1.

Le produit 185 est obtenu, lui, avec un rendement de 89 % quand la cyclohexanone est utilisée comme électrophile.

La substitution de l'acrylate en position α a été étudiée avec le méthacrylate de méthyle 13 (Figure 254).

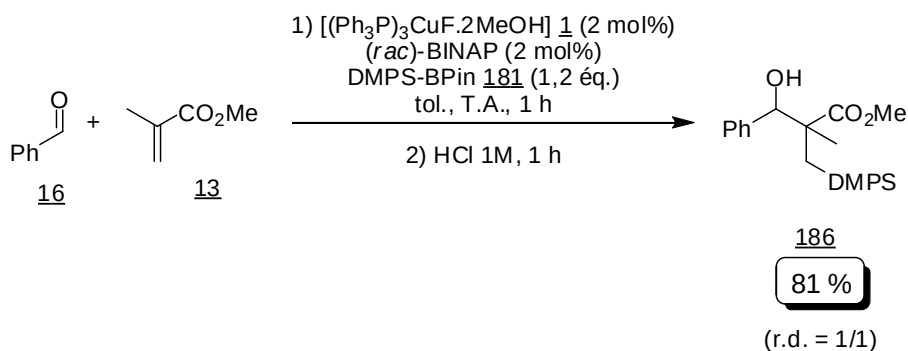


Figure 254

De nouveau, la réaction est légèrement plus lente, mais l'adduit 186 est tout de même formé en moins d'une heure. Le rendement de cette réaction est de 81 % et l'adduit 186 est isolé sans diastéréosélectivité.

Le crotonate n'a pas été engagé car nous avons supposé que le manque de diastéréosélectivité aurait compliqué le traitement des résultats dans des proportions difficilement gérables. Cependant, nous avons pensé qu'une version intramoléculaire assurerait une bonne sélectivité. C'est pourquoi, le composé 187 a été engagé dans les conditions réactionnelles.

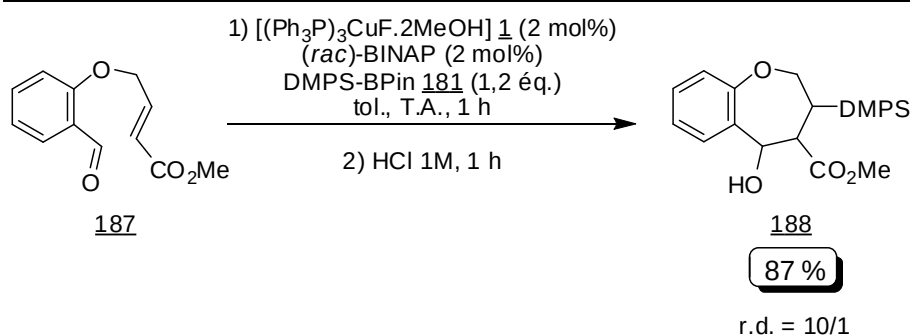


Figure 255

Nous avons été satisfaits que le composé 188 ait été isolé avec un rendement de 87 %, et surtout un rapport diastéréoisomérique de 10/1/0/0. Un seul diastéréoisomère sur les quatre possibles est obtenu majoritairement. La stéréochimie relative des trois centres formés n'a pas été déterminée car il s'agit d'un cycle à sept chaînons. Dans ce cas, la conformation de la molécule n'est pas connue, et un travail important de calcul et d'optimisation de structure devrait être réalisé, ce qui n'a pas pu être assuré par manque de temps.

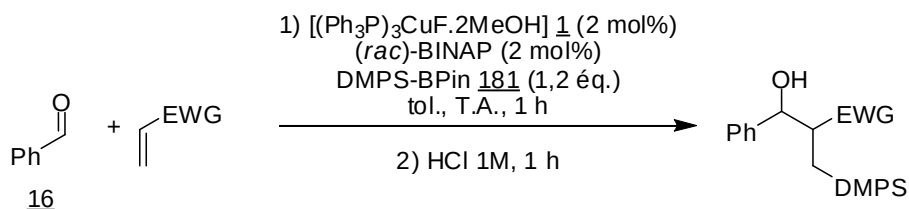
Divers groupements attracteurs ont été évalués, comme la cétone, le nitrile et l'amide de Weinreb (Figure 256).

La réaction avec la méthylvinylcétone 31 aboutit à l'adduit 189 avec un rendement de 87 % et un rapport *syn/anti* 1/1.

L'acrylonitrile donne le produit 190 avec 87 % de rendement et un rapport diastéréoisomérique de 1/1.

Avec l'acrylamide de Weinreb, le produit 191 est obtenu avec 74 % de rendement, mais surtout un rapport *syn/anti* de 2/1.

Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols



Accepteur de Michael	Produit	Rendement
<chem>CC(=O)C=C</chem> (<u>31</u>)	<chem>CC(=O)C(C(SiMe3)2)C(O)c1ccccc1</chem> (<u>189</u>)	87 % (r.d. = 1/1)
<chem>N#CCC=C</chem> (<u>36</u>)	<chem>N#CC(C(SiMe3)2)C(O)c1ccccc1</chem> (<u>190</u>)	87 % (r.d. = 1/1)
<chem>CN(C)C(=O)C=C</chem> (<u>39</u>)	<chem>CN(C)C(=O)C(C(SiMe3)2)C(O)c1ccccc1</chem> (<u>191</u>)	74 % (syn/anti = 2/1)

Figure 256

La réaction tandem avec des énones cycliques a été étudiée par Virginie CIRRIEZ dans le cadre de son mémoire. Les énones présentant un cycle à 5 159 et 6 chaînons 28 ont été testées (Figure 257).

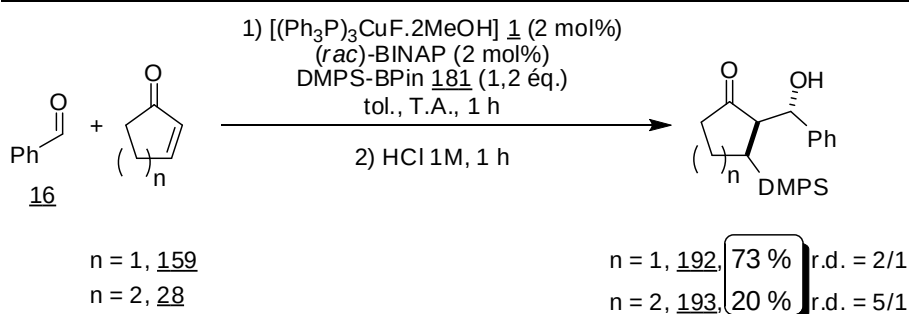


Figure 257

La réaction avec la cyclopentènone aboutit à l'adduit 192 avec un rendement de 73 % et un rapport diastéréoisomérique de 2/1. Les résultats avec la cyclohexènone sont largement inférieurs au niveau du rendement isolé (20 %) mais très supérieurs en ce qui concerne la diastéréosélectivité puisqu'un rapport de 5 pour 1 est mesuré. Bien que la sélectivité soit inférieure, cette méthode représente tout de même une bonne alternative au bis-boronate. Ces manipulations n'ont été réalisées qu'une fois et par manque de temps, l'optimisation du rendement et de la diastéréosélectivité n'a pas été réalisée. Par ailleurs, la stéréochimie relative a été attribuée par comparaison avec les données de la littérature.¹³²

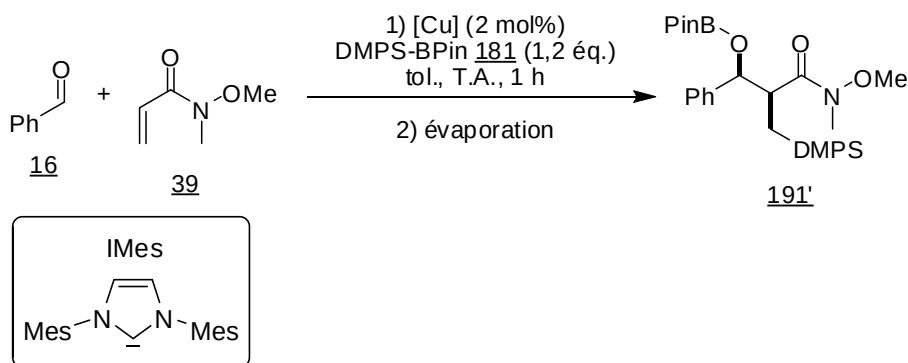
IV. Développement d'une version diastéréosélective

Nous avons sélectionné l'acrylamide de Weinreb car c'est le seul accepteur à avoir donné un début de diastéréosélectivité pour optimiser le système catalytique.

La première étape a consisté à évaluer le meilleur précurseur de cuivre pour faire la réaction afin d'évaluer si la triphénylphosphine a un effet sur la sélectivité (Tableau 15). Dans ce but, cinq réactions ont été réalisées : une première avec de la BINAP (entrée 1), une deuxième avec le

Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

[(Ph₃P)₃CuF.2MeOH] sans ligand (entrée 2), et une troisième avec du *tert*iobutoxyde de cuivre (I) et de la BINAP (entrée 3). Enfin deux autres types de ligands ont été testés : un diaminocarbène généré *in situ* à partir du sel d'imidazolium et de *tert*iobutoxyde de potassium (entrée 4) et une phosphite (entrée 5). Afin d'éviter tout biais durant les manipulations post-réactionnelles, le solvant est évaporé et le résidu analysé par R.M.N. du proton. Le rapport diastéréoisomérique est mesuré en intégrant les signaux du proton benzylique de chaque isomère.



entrée	[Cu]	ligand	r.d.
1	[(Ph ₃ P) ₃ CuF.2MeOH]	(<i>rac</i>)-BINAP	3/1
2	[(Ph ₃ P) ₃ CuF.2MeOH]	sans	3/1*
3	CuCl/ <i>t</i> -BuOK	(<i>rac</i>)-BINAP	2,8/1
4	CuCl/ <i>t</i> -BuOK	IMes	2,4/1
5	CuCl/ <i>t</i> -BuOK	P(OEt) ₃	2,8/1

* la réaction a du être répétée afin d'obtenir une conversion complète

Tableau 15

D'abord, le rapport diastéréoisomérique de 3/1 dans le brut sans traitement (entrée 1) a été mesuré. Ce résultat est supérieur à celui obtenu précédemment dans la Figure 256 car le mode opératoire a été modifié. De nombreux problèmes de reproductibilité avaient été observés avec le

protocole habituel qui consiste à mettre le complexe de cuivre **1** en présence du ligand, puis à additionner le borosilane et finalement les partenaires réactionnels. La réaction est plus reproductible lorsque le borosilane est additionné en dernier. Nous avons supposé que l'espèce active impliquant un complexe silicium-cuivre ne possède pas une durée de vie très longue, et qu'elle se dégrade sur une période d'environ 30 minutes. Les résidus de dégradation semblent jouer un rôle dans la détérioration de la sélectivité.

En absence de diphosphine (entrée 2), le rapport *syn/anti* est identique. Cependant, une meilleure reproductibilité est observée en présence du ligand, le système catalytique semble beaucoup plus stable.

Le système sans triphénylphosphine (entrée 3) se montre plus sensible à l'oxydation, et légèrement moins performant en terme de sélectivité.

Le ligand diaminocarbène IMes (entrée 4) se montre encore moins sélectif puisqu'un rapport de 2,4/1 est observé.

En présence de triéthylphosphite (entrée 5), un rapport *syn/anti* de 2,8/1 est mesuré, ce qui est inférieur au meilleur résultat obtenu jusqu'ici.

Les effets de ligands dans cette réaction sont difficiles à rationaliser car de nombreux facteurs doivent être pris en compte (Figure 258). Deux espèces peuvent potentiellement catalyser la réaction : l'une basée sur un complexe cuivre-silicium coordonné par la triphénylphosphine et l'autre par la diphosphine. D'une part, il faut que la constante de vitesse du complexe avec la diphosphine k_2 soit largement supérieure à k_1 , la constante du complexe à base de triphénylphosphine. Sinon, c'est ce dernier qui catalyse la réaction, sans participation de la diphosphine. D'autre part, si les constantes de vitesse sont similaires, il faut que les équilibres soient déplacés en faveur du complexe cuivre-silicium coordonné par la diphosphine. La structure du ligand va donc influencer à la fois la constante de vitesse k_2 , mais aussi les équilibres entre les différentes espèces.

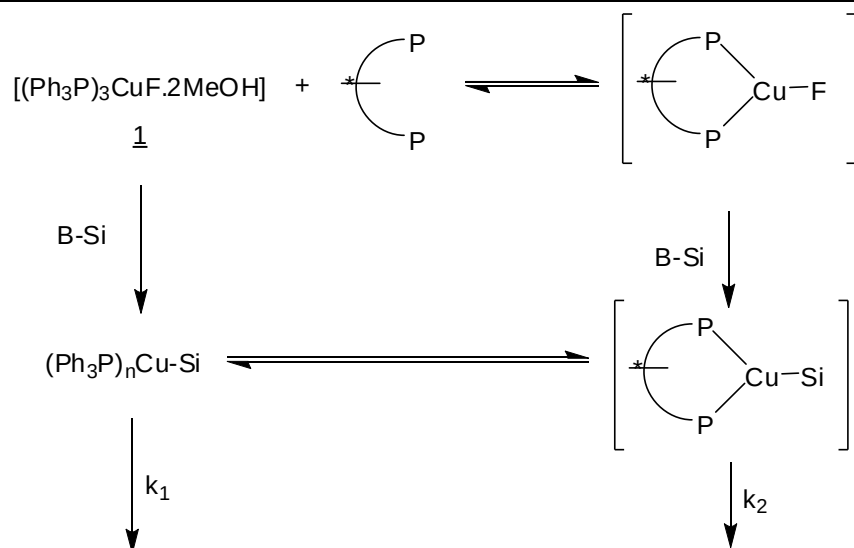


Figure 258

La structure du ligand a ensuite été optimisée avec des ligands formant des tailles différentes de cycles et présentant des variations quant à la rigidité du complexe formé. Les résultats du criblage de ligands sont repris dans le Tableau 16.

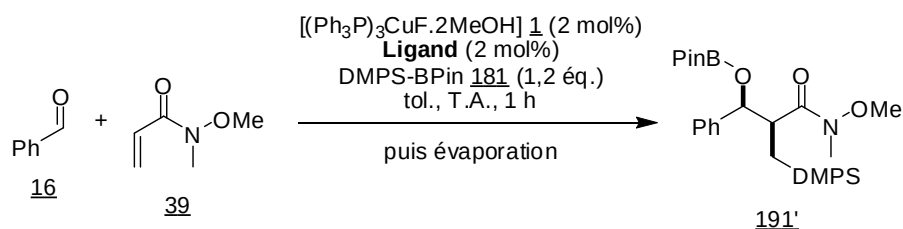
Les ligands basés sur des disphosphines reliées par des chaînes alkyles linéaires de longueur variable (entrée 1-4) aboutissent à chaque fois à des rapports diastéréoisomériques de 3/1.

La xantphos (entrée 5) qui présente un angle de chélation ouvert et une grande rigidité donne aussi une valeur de 3/1.

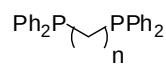
Par contre, la DPEphos (entrée 6) qui montre une plus grande souplesse par rapport au précédent génère une sélectivité de 4/1.

Enfin, le DPPF donne la meilleure sélectivité de la série avec un rapport *syn/anti* de 4,5 pour 1. De plus, ce ligand permet un meilleur contrôle du système catalytique car le spectre R.M.N. du brut est plus « propre » qu'avec les autres ligands.

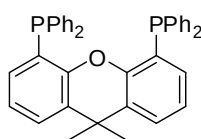
Développement d'une version diastéréosélective



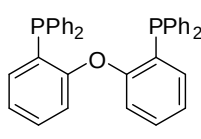
Ligand :



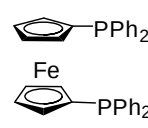
$n = 1$, DPPM
 $n = 2$, DPPE
 $n = 3$, DPPP
 $n = 4$, DPPB



Xantphos



DPEphos



DPPF

entrée	ligand	r.d.
1	DPPM	3/1
2	DPPE	3/1
3	DPPP	3/1
4	DPPB	3/1
5	Xantphos	3/1
6	DPEphos	4/1
7	DPPF	4,5/1

Tableau 16

L'étape suivante a consisté à évaluer l'effet des conditions réactionnelles sur la réaction. D'abord, divers solvants dont la polarité et les propriétés de complexation sont très différentes ont été évalués dans la réaction (Tableau 17).

L'entrée 1 rappelle le résultat obtenu précédemment.

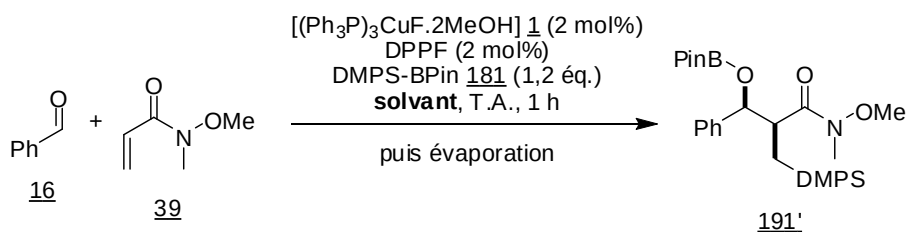
Le diéthyléther (entrée 2) donne une plus faible sélectivité, 4,2/1, alors que le THF (entrée 3) donne un rapport *syn/anti* de 5,3/1.

Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

La réaction fonctionne moins bien dans un solvant chloré comme le dichlorométhane (entrée 4) et un rapport de 4,6/1 est mesuré.

Des solvants plus polaires comme l'acétonitrile (entrée 5) et la DMF (entrée 6) donnent de très bons résultats au niveau de la sélectivité avec des valeurs de respectivement 6 et 5 pour 1, mais les conversions sont bien plus basses, ce qui nous a décidés à abandonner ces solvants.

Les manipulations suivantes seront donc réalisées avec le THF car c'est le meilleur compromis entre la réactivité et la sélectivité.



entrée	solvant	r.d.
1	toluène	4,5/1
2	Et ₂ O	4,2/1
3	THF	5,3/1
4	CH ₂ Cl ₂	4,6/1
5	MeCN	6/1*
6	DMF	5/1*

* : conversion incomplète

Tableau 17

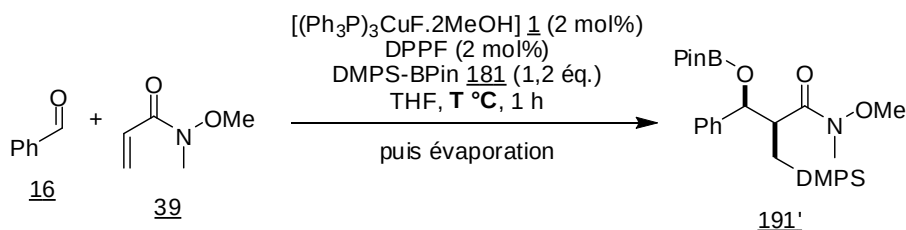
L'effet de la température a été ensuite examiné (Tableau 18).

Une température plus élevée (entrée 1) a été testée, et de manière prévisible, la sélectivité est inférieure (4,1/1).

Baisser la température à 0 °C (entrée 3) est bénéfique puisqu'une sélectivité de 6,7/1 est obtenue. De manière surprenante, une diminution plus poussée

Développement d'une version diastéréosélective

de la température (entrée 4 et 5) se traduit par une dégradation de la sélectivité à 4,9 puis 4,6 pour 1



entrée	T °C	r.d.
1	50	4,1/1
2	20	5,3/1
3	0	6,7/1
4	-20	4,9/1
5	-50	4,6/1

Tableau 18

. Nous avons donc décidé de poursuivre les réactions à 0 °C.

L'influence de la structure du borosilane a été finalement étudiée et les méthyldiphényl- triphénylborosilane ont été synthétisés (Figure 259).

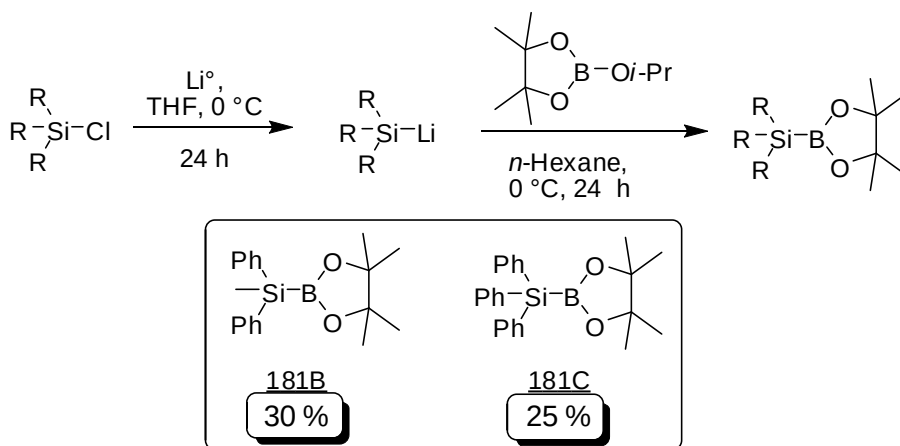


Figure 259

Ils ont ensuite été testés dans les conditions optimisées avec l'acrylamide de Weinreb 39 (Figure 260).

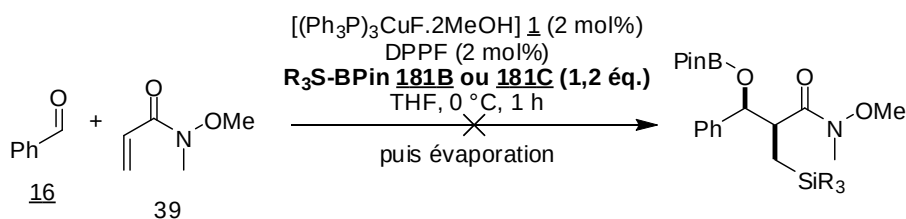


Figure 260

Malheureusement, ces borosilanes n'ont pas donné de réaction, probablement car l'encombrement stérique de ces composés est trop important, et donc l'espèce cuivre-silicium intermédiaire ne peut pas s'additionner sur l'oléfine.

IV.1. Applications synthétiques

IV.1.1. Synthèses de cyclopropanes

Etant donné que la diastéréosélectivité devient intéressante, nous avons pensé valoriser la méthodologie par l'utilisation des produits silylés pour la synthèse de cyclopropanes. Il s'agit d'une réaction entre un dérivé silylé activé par une source de fluorure et un groupement partant situé en γ du silicium. Un exemple a été décrit en chimie de silicium (Figure 261).¹³³

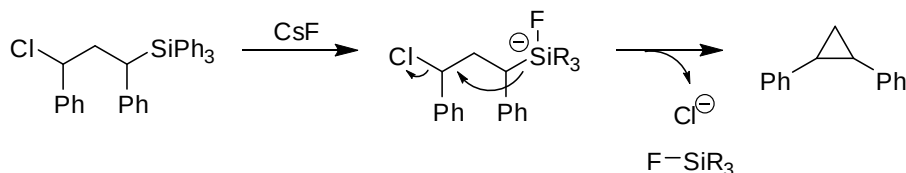


Figure 261

Pour que cette réaction se déroule, il faut d'abord convertir l'alcool du composé 191 en un groupement partant.

Développement d'une version diastérosélective

Par conséquent, le composé silylé 191 a été converti en chlorure 191B et la réaction a été contrôlée par R.M.N. Malheureusement, aucune réaction n'est observée en présence de fluorure de césium (Figure 262).

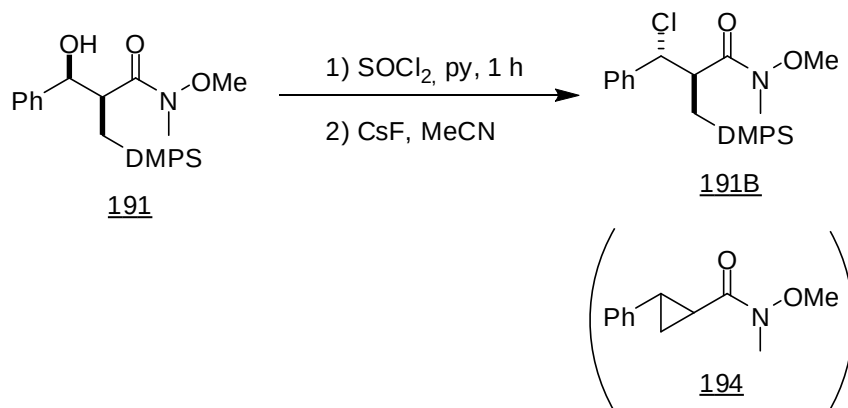


Figure 262

Nous avons alors utilisé du dichlorométhane comme solvant afin de générer un fluorure « plus nu » et donc plus nucléophile. A nouveau sans succès. Nous avons tenté de procéder à la cyclopropanation en une seule étape (Figure 263). En utilisant du fluorure de tosylate, l'alcool est transformé en groupe partant et le fluorure active le silicium.

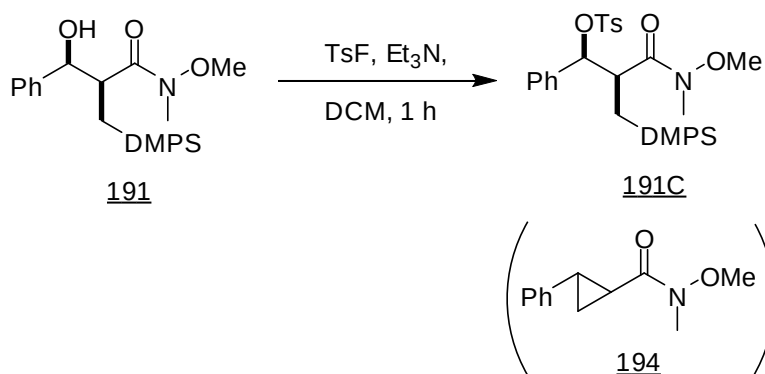


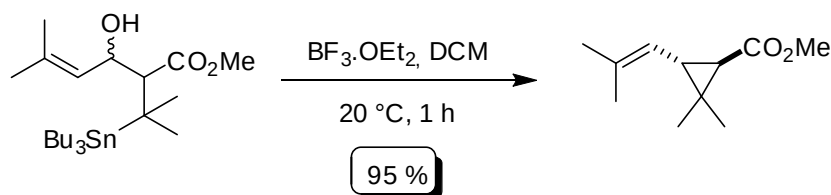
Figure 263

Malheureusement, seul le tosylate 191C est observé.

Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

L'activation anionique ne fonctionnant pas, nous nous sommes intéressés à l'activation cationique. Cette stratégie présente l'avantage d'être mieux documentée dans la littérature et des exemples avec des substrats proches de ceux étudiés ici sont décrits avec des trialkylstananes¹³⁴ et silanes¹³⁵ (Figure 264).

Exemple avec l'étain



Exemple avec le silicium

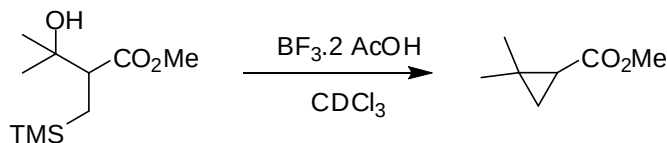


Figure 264

Le but est d'éliminer l'alcool pour générer un carbocation qui est attaqué par le groupement silylé (Figure 265). Cependant, plutôt que de suivre le chemin A menant au composé désiré 194, plusieurs réactions peuvent avoir lieu. En suivant le chemin B, la migration d'un proton aboutit à un cation en β du silicium qui peut subir l'élimination du groupement silylé. Ce chemin dépendra des effets relatifs stabilisants du groupement silylé et déstabilisant du carbonyle. Le cation intermédiaire peut aussi suivre le chemin C, subir l'élimination du proton et aboutir à l'oléfine conjuguée. Ce mécanisme n'est généralement pas observé avec ce type de substrats car les éliminations passent généralement par un mécanisme de type $\text{E}_{1\text{cB}}$ anionique.

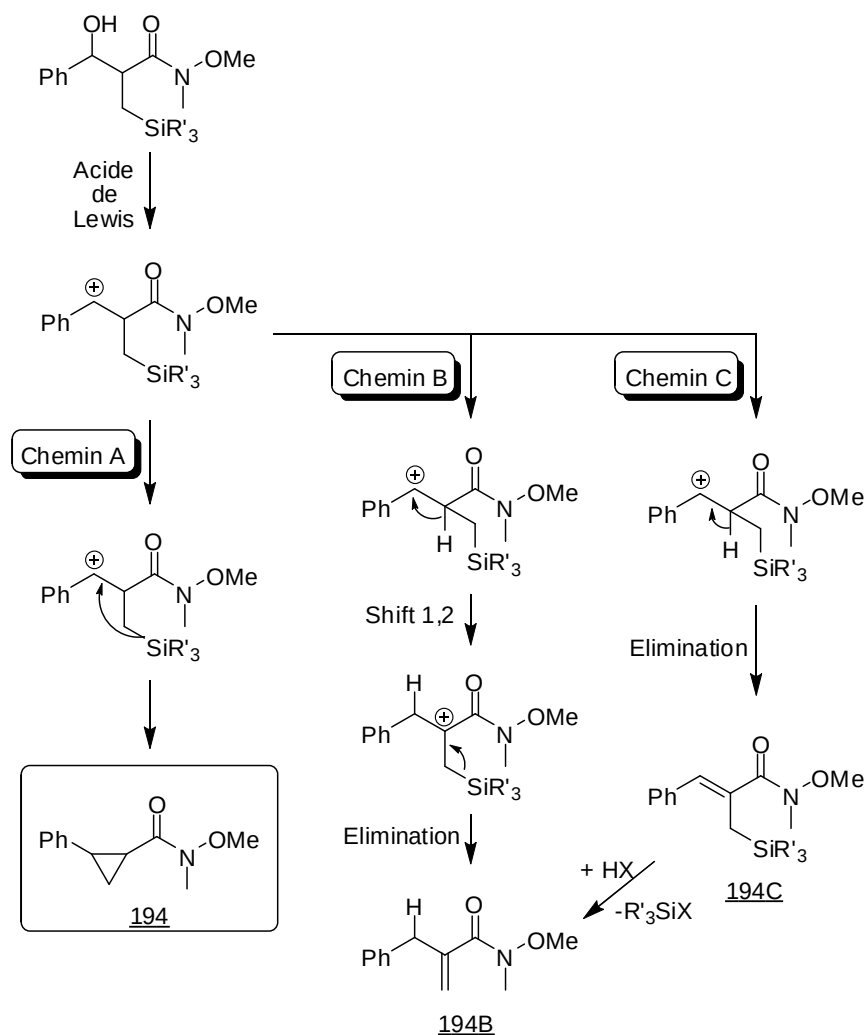


Figure 265

Plusieurs essais ont été réalisés en traitant le substrat **191** par du trifluorure de bore (Figure 266).

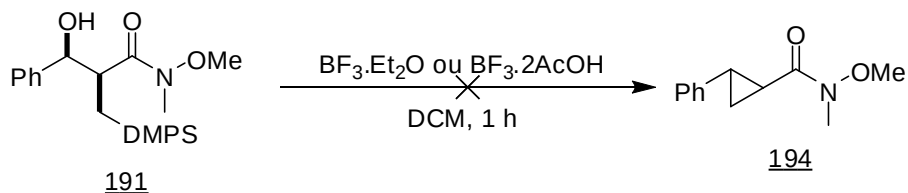


Figure 266

Enfin, l'allylsilane 194C peut réagir avec un proton et donner le composé 194B par désilylation.

Malencontreusement, le cyclopropane 194 n'a pas été obtenu et le composé 191 se dégrade dans les conditions réactionnelles. Ce résultat est probablement dû au phénylsilane qui subit une substitution *ipso* en milieu acide (Figure 267).

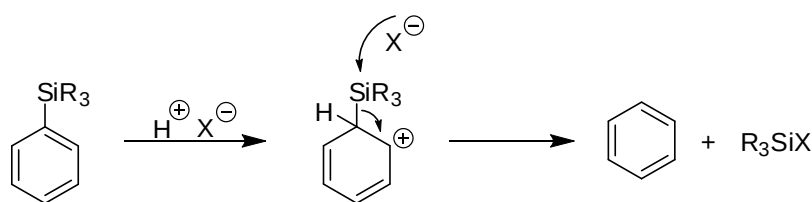


Figure 267

Cette réaction secondaire nous a conduits à abandonner ce type de réaction.

IV.1.2. Synthèses d'allylsilanes

Une autre manière de valoriser la méthodologie serait de former des composés d'une grande utilité synthétique : les silanes allyliques. Ces composés réagissent avec une vaste gamme d'électrophiles en assurant un transfert de chiralité (Figure 268).

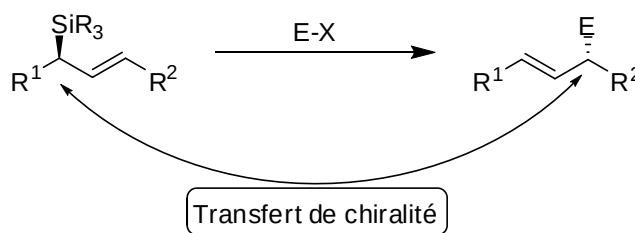


Figure 268

Nous avons pensé que la synthèse de ce type de composés pourrait être réalisée en combinant notre méthodologie avec une oléfination de type Horner-Wadsworth-Emmons.¹³⁶ Une version énantiosélective de cette

Développement d'une version diastérosélective

réaction permettrait de former des allylsilanes chiraux. Mais pour cela, il faut que l'accepteur de Michael soit substitué par un groupement phosphonate (Figure 269).

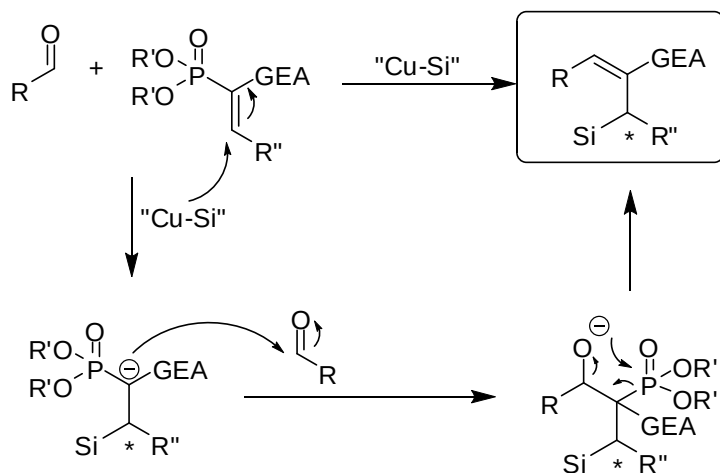


Figure 269

Un essai modèle a d'abord été réalisé en utilisant le phosphonate comme groupement attracteur (Figure 270).

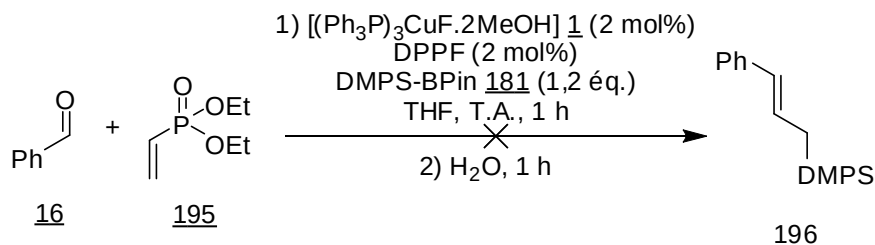


Figure 270

Malheureusement, l'allylsilane 196 n'a pas été détecté et seuls les produits de départ 16 et 195 ont été récupérés. Cela a été attribué au faible pouvoir attracteur du phosphonate sur l'alcène. Nous avons donc décidé de synthétiser le composé 197 qui porte le phosphonate pour l'oléfine mais qui est activé vis-à-vis de l'addition conjuguée par un ester. La synthèse de ce produit se fait en traitant le phosphonoacétate 198 avec du

paraformaldéhyde en présence d'une catalyse basique. L'alcool primaire formé est ensuite déshydraté avec une catalyse acide et une distillation azéotropique (Figure 271).

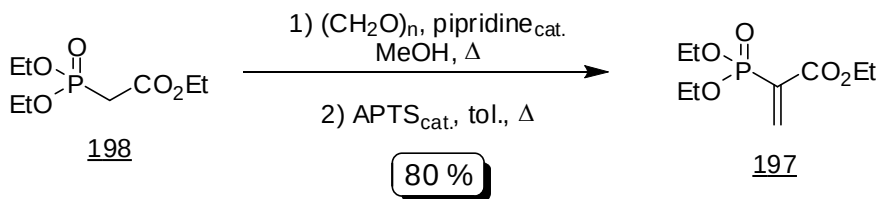


Figure 271

Le phosphonoacrylate 197 est finalement isolé avec un rendement de 80 %, puis testé dans la réaction tandem (Figure 272).

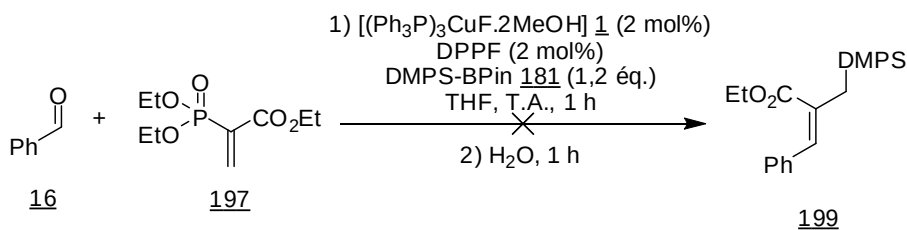


Figure 272

L'adduit 199 n'a pas été détecté et, à nouveau, seuls les substrats de départ sont récupérés. Cette fois, soit l'alcène est trop encombré et le complexe de cuivre ne peut pas s'additionner, soit il y a formation d'un chélate de cuivre qui ne peut plus réagir avec l'aldéhyde et terminer le cycle catalytique (Figure 273).

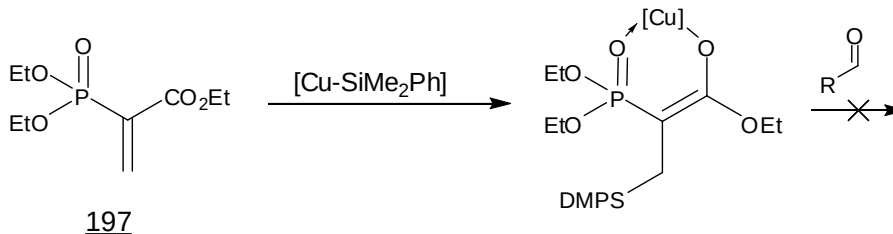


Figure 273

Face aux difficultés rencontrées dans ce projet, nous avons mettre ce projet en suspend pour se concentrer sur un système catalytique moins sensible aux contraintes stériques et électroniques.

V. Réactions basées sur l'utilisation de substrats chiraux

Etant donné que les réactions avec les amides de Weinreb donnent de bons résultats en ce qui concerne le contrôle de la stéréochimie relative, nous avons pensé que l'utilisation d'amides chirales permettrait le contrôle de la stéréochimie absolue.

La synthèse de l'amide chirale 201 a donc été entreprise à partir de l'amino-indanol commercial. La première étape consiste en la formation d'une oxazolidine en condensant l'aminoalcool sur l'acétone. Le rendement est quantitatif et l'amine secondaire est couplée avec du chlorure d'acryloyle pour donner le premier accepteur de Michael chiral 201 avec un excellent rendement.

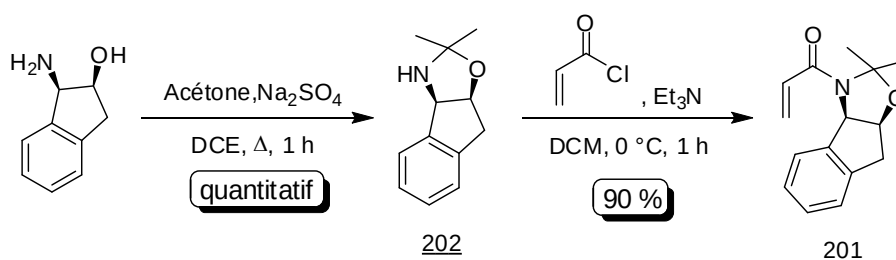


Figure 274

Ce composé a ensuite été engagé dans la réaction tandem avec le benzaldéhyde dans les conditions optimisées (Figure 275).

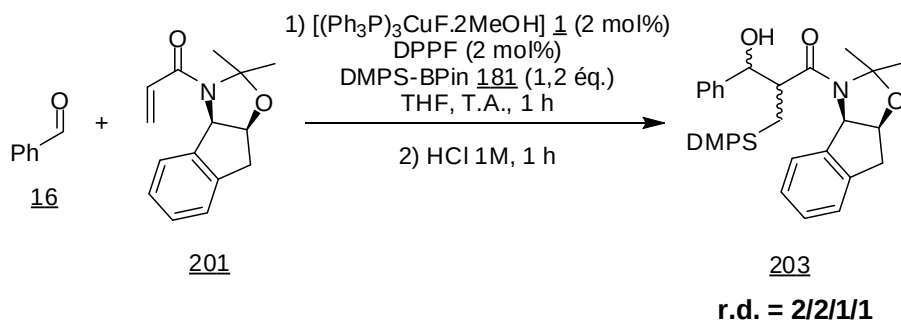


Figure 275

Le produit 203 a été obtenu avec une relativement faible diastéréosélectivité, ce qui est assez surprenant. Nous avons supposé que la configuration des nouveaux centres formés n'est pas contrôlée, et que le rapport *syn/anti* est de 2/1. Cependant, le contrôle de la stéréochimie relative est inférieur par rapport à l'amide de Weinreb. Nous avons pensé que ce résultat médiocre est dû à l'absence d'un hétéroatome qui influence positivement la diastéréosélectivité. Une possibilité est que l'oxygène coordonne le cuivre, ce qui permet un meilleur contrôle de la géométrie de l'énolate (Figure 276).

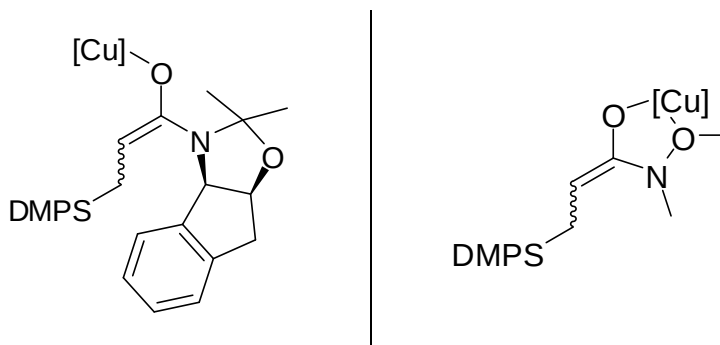


Figure 276

La synthèse d'analogues chiraux de l'amide de Weinreb est peu documentée dans la littérature, et plutôt que de nous lancer dans des synthèses longues et fastidieuses, nous nous sommes intéressés à d'autres dérivés qui présentent un atome permettant la coordination du cuivre.

Nous avons sélectionné les oxazolidinones car ces composés sont connus de longues dates et de nombreuses applications en ont découlé. Leurs synthèses sont aisées et de nombreux composés sont même disponibles commercialement.¹³⁷ De plus, la dérivatisation en de nombreux groupements fonctionnels et le recyclage de l'auxiliaire chiral sont bien documentés (Figure 277).

En présence de borohydrure de lithium, l'oxazolidinone est clivée et l'alcool primaire est obtenu.¹³⁸ L'hydroxyde de lithium dans l'eau oxygénée donne l'acide carboxylique,¹³⁹ et un alcoolate de lithium aboutit à l'ester correspondant.¹⁴⁰ Une séquence transamination vers l'amide de Weinreb suivie d'une addition d'un organolithien conduit à la cétone correspondante.¹⁴¹ Si un hydruure d'aluminium est utilisé, c'est l'aldéhyde qui est obtenu.

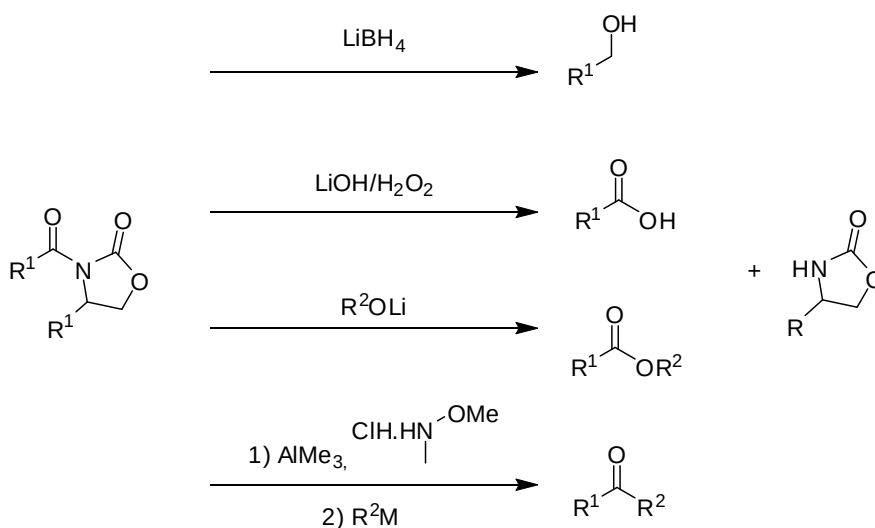


Figure 277

Nous avons donc synthétisé l'acryloyloxazolidinone 205 à partir du composé commercial correspondant *via* l'anhydride de l'acide acrylique (Figure 278).

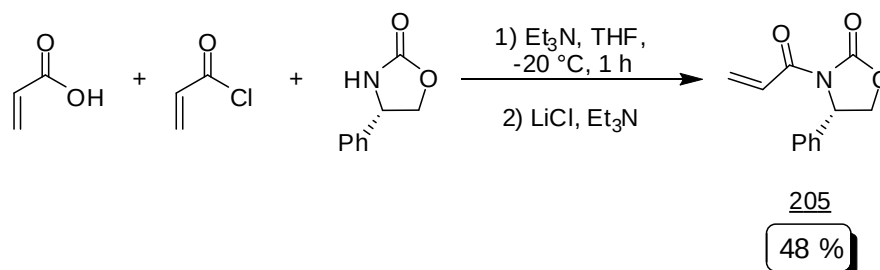


Figure 278

Cet accepteur de Michael a ensuite été soumis aux conditions réactionnelles de réaction tandem avec le benzaldéhyde (Figure 279).

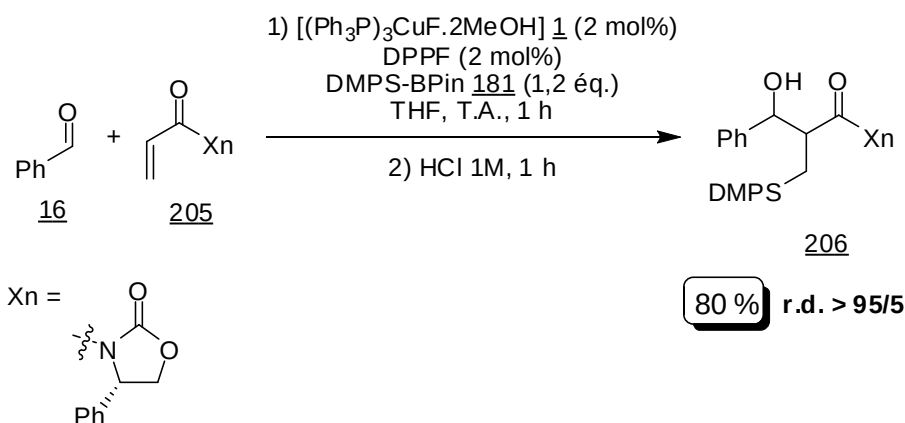


Figure 279

Cette fois, un seul diastéréoisomère est détecté, ce qui veut dire que non seulement le rapport *syn/anti* est contrôlé, mais en plus, la configuration absolue des centres formés est contrôlée. Le rapport diastéréoisomérique déterminé par R.M.N. en intégrant les protons en α de l'alcool est supérieur à 95/5 et l'adduit 206 est isolé avec 80 % de rendement. Il est important de noter que seuls deux isomères sur les quatre possibles sont détectés. Comme les constantes de couplage de l'alcool benzylique des deux isomères sont similaires (5,3 et 5,1 Hz), il est vraisemblable que les deux isomères présentent la même stéréochimie relative. Cela indique que les deux

isomères détectés présentent des configurations absolues opposées sur les centres formés.

La détermination de la configuration absolue des deux nouveaux centres a alors été entreprise. Malheureusement, le composé 206 n'a pas pu être recristallisé afin de donner des cristaux convenant pour une détermination de structure par diffraction des rayons X.

V.1. Détermination de la configuration absolue

Une première stratégie a consisté en une filiation chimique pour accéder à un composé décrit dans la littérature. Un premier essai était de convertir l'adduit en ester méthylique correspondant de configuration connue (Figure 280). Pour cela, l'utilisation d'une quantité catalytique de triflate de samarium (III) a été décrite comme une méthode douce pour réaliser des réactions de transesterification sur des acyloxazolidinones dans le méthanol et nous avons testé cette méthode sur l'adduit 206.¹⁴²

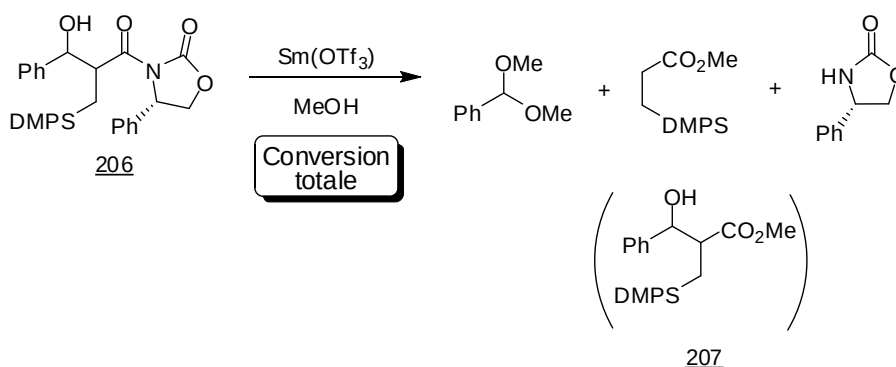


Figure 280

Malheureusement, au lieu d'obtenir le produit de méthanolyse 207, une réaction de rétro-aldol se produit, et l'équilibre est déplacé par la formation de l'acétal du benzaldéhyde.

Une autre stratégie a donc dû être développée et nous avons entrepris de convertir l'adduit 206 en iodure 208 dont la configuration absolue est connue dans le composé 212 (Figure 281).¹⁴³

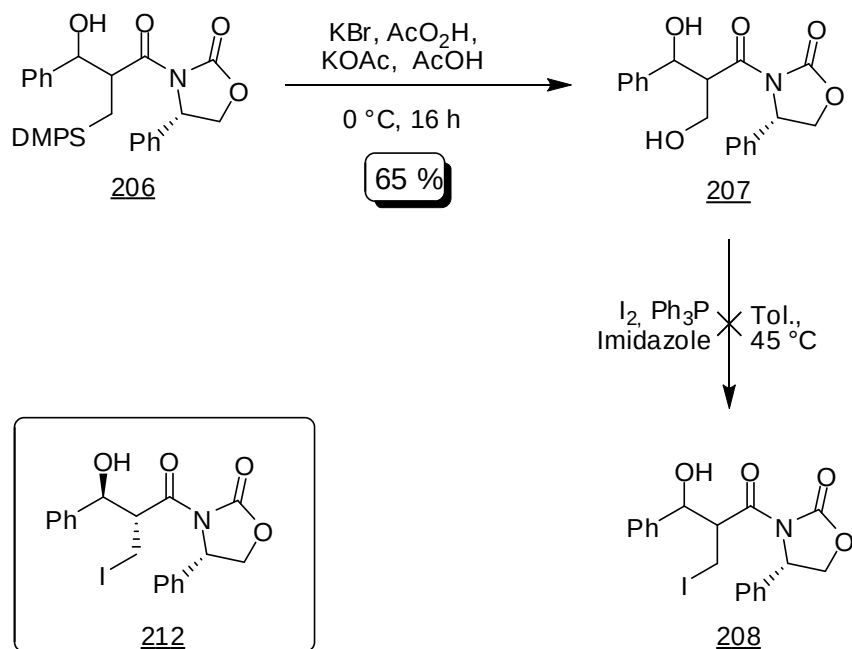


Figure 281

La première étape est une oxydation de Fleming qui consiste à convertir le groupement silylé en alcool 207 en une étape monotope.¹⁴⁴ Durant cette réaction, du brome est généré *in situ* à partir du bromure de potassium et d'un peracide (Figure 282). Ce brome réagit avec le phénysilane pour former le bromosilane correspondant et du bromobenzène. Ce silane activé est alors oxydé en alcool primaire par le peracide de manière analogue aux boranes. Cette réaction a été mise en œuvre sur le composé non protégé 206 et le diol correspondant a pu être isolé avec un rendement de 65 %.

La deuxième étape consiste en la conversion sélective de l'alcool primaire en iodure. Malheureusement, cette étape ne semble pas suffisamment sélective et un mélange complexe de produits a été obtenu. Cela peut être attribué à un

manque de sélectivité lors de l'étape d'iodation, mais aussi à la réactivité de l'iodure primaire qui peut réagir avec l'alcool secondaire restant de manière intra- ou intermoléculaire.

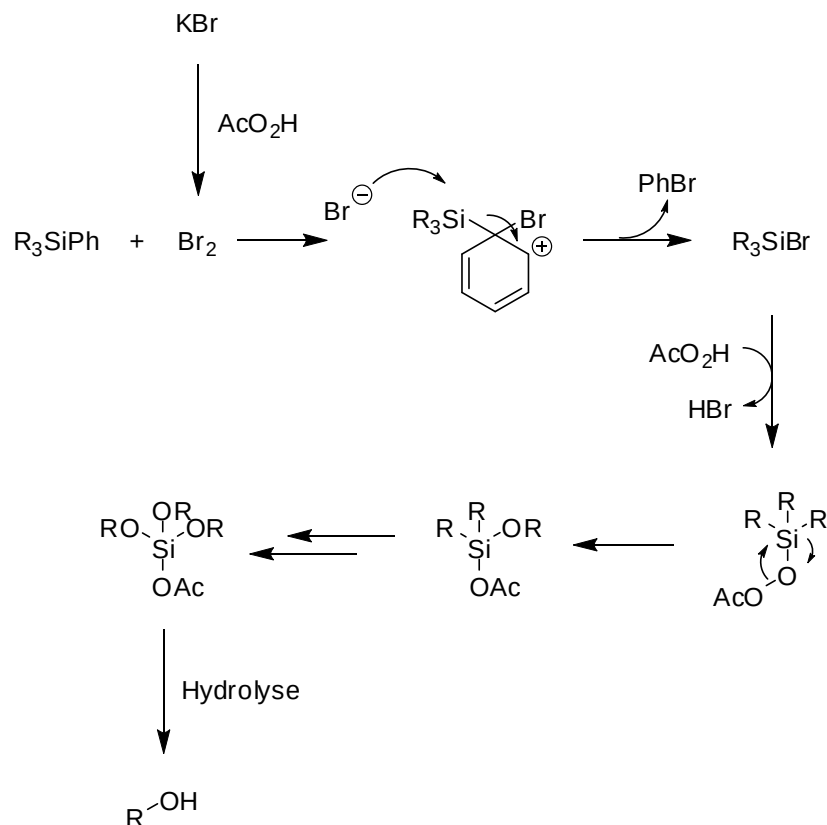


Figure 282

C'est pourquoi, nous avons décidé de protéger l'alcool secondaire sous forme d'acétate avant de procéder à l'oxydation du silane (Figure 283).

L'étape de protection permet d'obtenir l'acétate 209 avec un rendement quantitatif. L'oxydation de Fleming aboutit à l'alcool primaire 210 avec un rendement isolé de 55 %. Cette étape s'est souvent révélée problématique et aboutit en général à des rendements réduits. Cela est dû au manque de sélectivité de la réaction qui conduit à des bruts où de nombreux sous-

Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

produits sont présents. Non seulement, il en résulte un rendement inférieur, mais en plus la purification est grandement compliquée.

La conversion en iodure 211 se fait cette fois facilement, et une purification par chromatographie donne le produit désiré avec un rendement de 70 %.

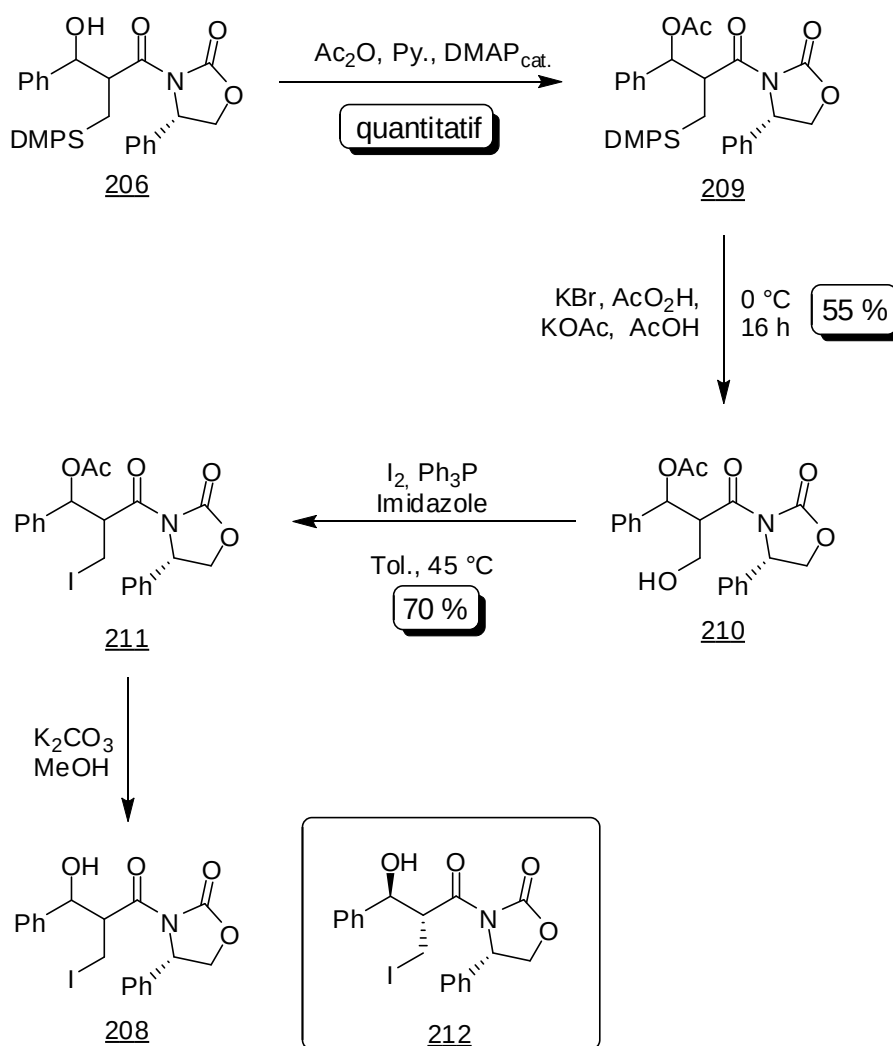


Figure 283

Enfin, l'acétate a été clivé afin de libérer l'alcool 208 dans des conditions de transesterification de la fonction acétate dans le méthanol en présence de

carbonate de potassium. Cependant, un mélange complexe de produit a été obtenu, et bien que l'iodo-alcool 208 soit observé dans le brut réactionnel, il ne présente pas les mêmes données spectrales que le composé de référence 212 qui est décrit dans la littérature avec une stéréochimie *anti* et nous n'avons donc pas formé ce stéréoisomère.

Cette stratégie ne nous permet donc pas de déterminer la configuration des centres chiraux, et nous nous sommes alors orientés vers la détermination de structure par diffraction des rayons X. Cependant, comme nous l'avons mentionné plus haut, le composé ne donne pas de cristaux adéquats pour une résolution et nous l'avons converti en ester *para*-nitro- et *meta*-bromobenzoïque (Figure 284). Ces groupements sont connus dans la littérature pour donner des composés dont la cristallisation est plus aisée.

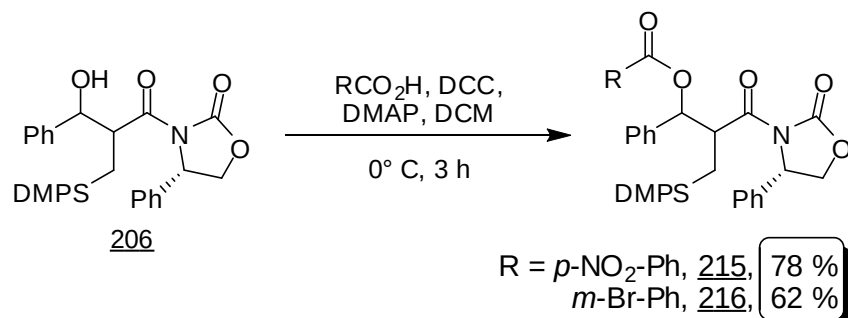


Figure 284

Ces benzoates ont été obtenus avec de bons rendements, 78 % pour le nitro et 62 % pour le bromo. Ces produits ont donné des cristaux convenants pour une analyse par diffraction de rayons X.

Ces travaux se sont cependant révélés inutiles car, lors de la variation de l'électrophile, le produit 221 a donné facilement des cristaux qui ont été résolus par le Pr. J. WOUTERS et qui ont montré que le produit est obtenu avec tous les centres de configuration *S* (Figure 285 et Figure 286).

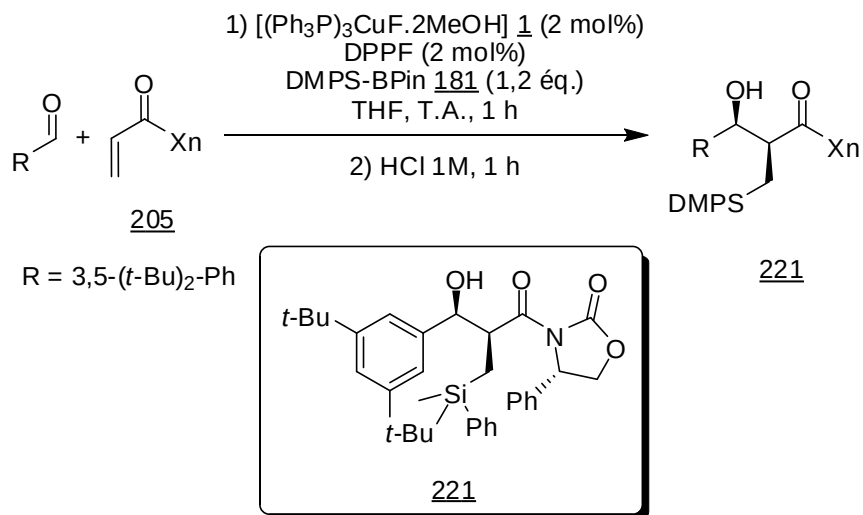


Figure 285

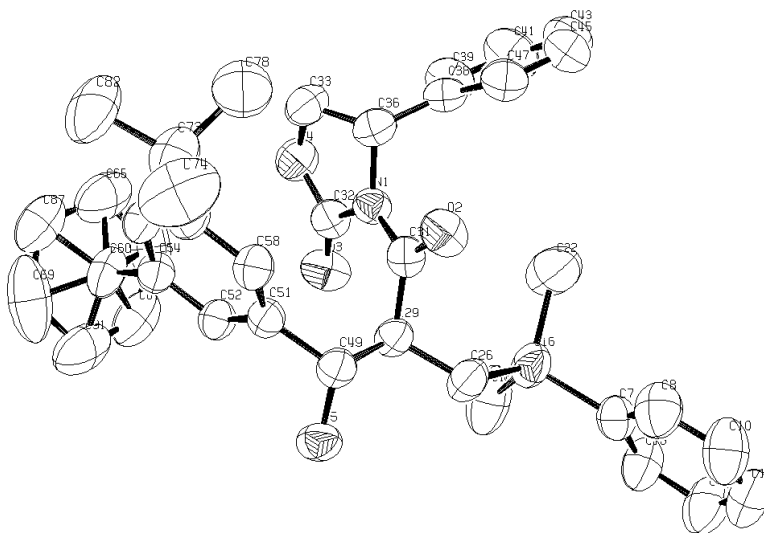


Figure 286

Nous avons donc supposé que le composé 206 possédait la même configuration absolue sur les deux carbones asymétriques formés et nous avons généralisé cette hypothèse sur la série d'aldéhydes choisis pour la variation de substrats.

Sur base de la stéréochimie des produits obtenus, des hypothèses mécanistiques peuvent être formulées grâce aux données de la littérature.

Les énolates dérivés d'acyloxazolidinones présentent généralement une géométrie *Z* afin de diminuer les contraintes stériques du substituant de la double liaison avec l'auxiliaire chiral (Figure 287).

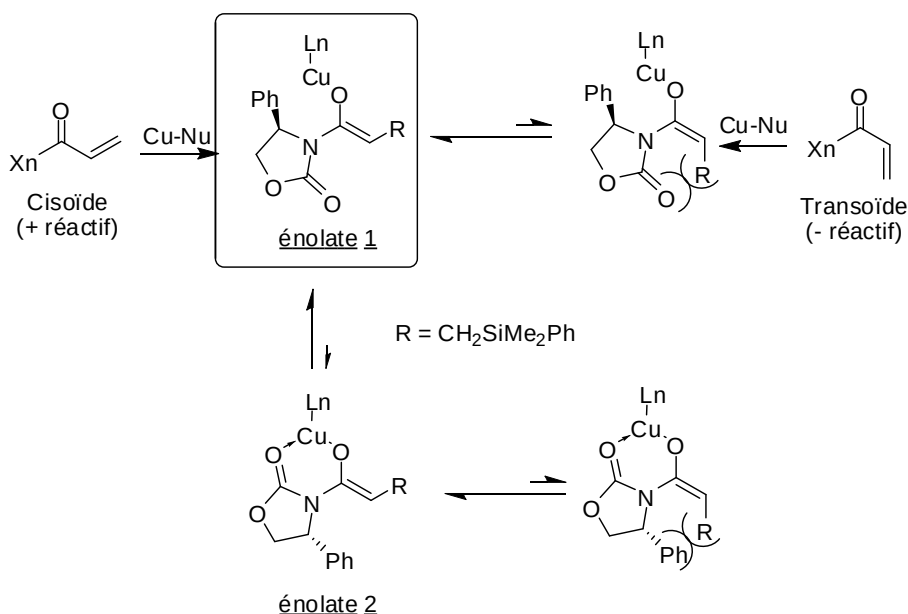


Figure 287

Pour diminuer les interactions dipole-dipole, le carbonyle de l'oxazolidinone a tendance à s'éloigner de l'énolate métallique et à adopter la conformation de l'énolate 1. Cependant, l'équilibre peut être déplacé vers l'énolate 2 par la formation d'un chélate. Le cuivre (I) étant plutôt « mou », il ne forme pas de liaison très forte avec l'oxygène, et il est vraisemblable que l'équilibre vers la forme chélate de l'énolate soit défavorisé. La stéréochimie des produits obtenus permet de dire que c'est l'énolate 1 qui réagit. Une autre explication est que le substrat réagit préférentiellement dans sa forme cisoïde car plus réactive plutôt que transoïde, donnant directement l'énolate 1.

Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

La conformation de l'énolate va permettre le contrôle du centre chiral en α du carbonyle en bloquant l'une ou l'autre face d'approche de l'électrophile.

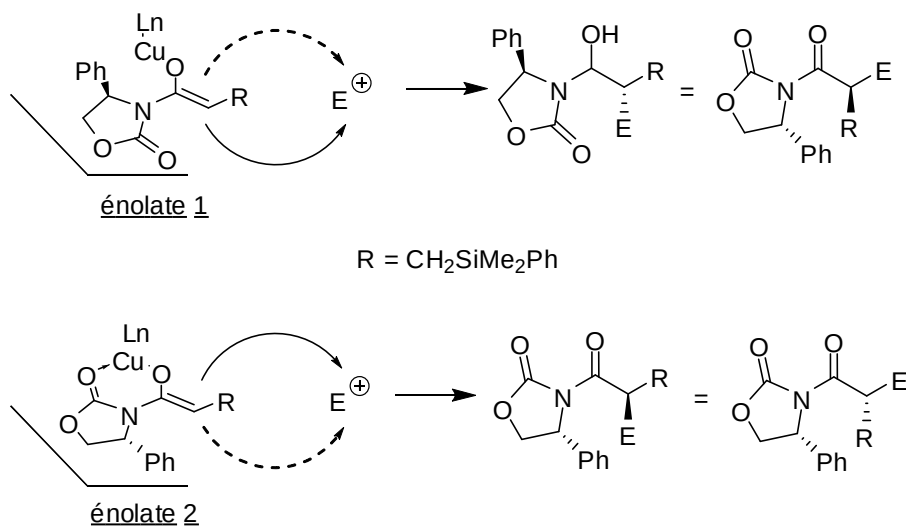


Figure 288

Avec des états de transition cycliques, des composés dont la relation entre les deux nouveaux centres est *syn* sont formés alors que les états de transition linéaires aboutissent à une relation *anti*. Cela s'explique dans le premier cas par un modèle de Zimmermann-Traxler (Figure 289). L'état de transition cyclique adopte une conformation de type chaise, et les substituants se placent de manière à diminuer les gênes stériques, en particulier le substituant de l'aldéhyde qui se place en pseudo-équatoriale.

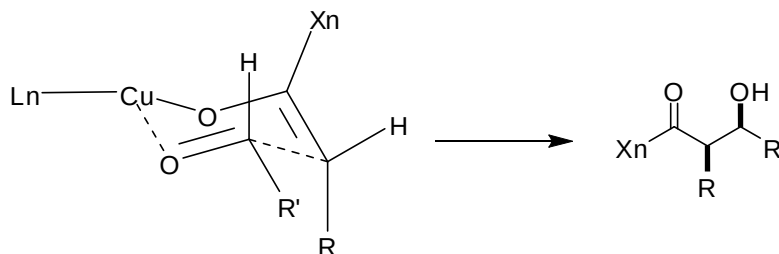


Figure 289

Une projection de Newman permet de rationaliser les états de transition linéaires (Figure 290). Ici, l'aldéhyde est activé par un autre acide de Lewis, et à nouveau, l'approche se déroule de manière à minimiser les interactions stériques, spécialement entre le substituant de l'aldéhyde et l'auxiliaire chiral.

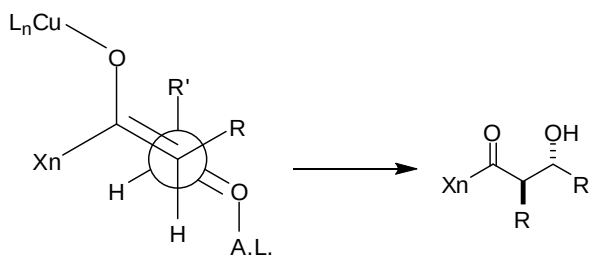


Figure 290

En se basant sur les résultats expérimentaux, il semblerait donc que dans notre système catalytique, la réaction aldol se déroule en passant par un état de transition cyclique. Cependant, le cuivre est un atome relativement gros, et les liaisons qu'il forme avec l'oxygène sont relativement longues (1,98 Å)⁵ comparées à la liaison bore-oxygène (1,36-1,47 Å).¹⁴⁵ Par conséquent, le cycle doit être déformé, ce qui est fortement délétère pour la sélectivité. De plus, ces états de transition sont basés sur l'hypothèse que le cuivre forme des O- et non des C-énolates. Or peu d'informations existent sur ces derniers. L'état de transition cyclique de la réaction aldol est ici proposé et n'a pas pu être confirmé.

V.2. Variation de l'électrophile

Nous avons ensuite étudié, en collaboration avec le Dr. Julien PETRINET, l'influence de l'aldéhyde sur la réactivité et la sélectivité de la réaction.

⁵ Cette distance a été mesurée sur le complexe IMesCuDBM 78 dont la structure a été résolue par diffraction des rayons X.

Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

Divers aldéhydes aromatiques et aliphatiques présentant des propriétés stériques et électroniques différentes ont été testés et les résultats sont repris dans le Tableau 19.

Une nouvelle méthode de traitement post-réactionnel a été mise au point. En fin de réaction, de la silice est ajoutée au milieu afin d'hydrolyser l'ester borique et une simple filtration libère le produit.

L'entrée 1 reprend les résultats obtenus avec le benzaldéhyde.

Avec le bis(*tert*iobutyl)benzaldéhyde (entrée 2), un rendement de 79 % est obtenu avec une sélectivité réduite, 83/17. Ce composé a été recristallisé, et la structure a été résolue par diffraction des rayons X.

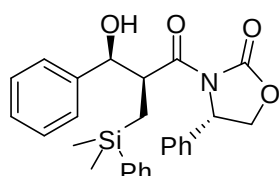
Le *para*-anisaldehyde (entrée 3) donne un rendement plus faible, 70 % et un rapport diastéréoisomérique de 86/14.



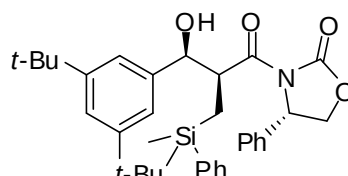
Entrée	R	Rendement (%)	r.d	Produit
1	Ph	80	>95/5	<u>206</u>
2	3,5-di <i>t</i> Bu-Ph	79	83/17	<u>221</u>
3	4-MeO-Ph	70	86/14	<u>222</u>
4	4-F-Ph	56	>95/5	<u>223</u>
5	2-furyle	62	71/29	<u>224</u>
6	PhCH=CH	50	83/17	<u>225</u>
7	<i>t</i> -Bu	66	84/16	<u>226</u>
8	Cy	58	80/20	<u>227</u>
9	PhCH ₂ CH ₂	pas de réaction		
10	4-NO ₂ -Ph	pas de réaction		

Tableau 19

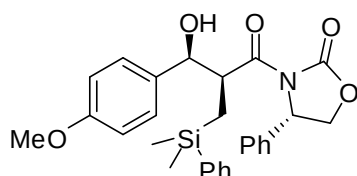
Produits isolés



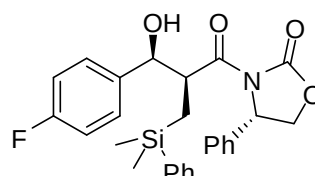
206



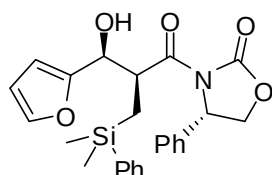
221



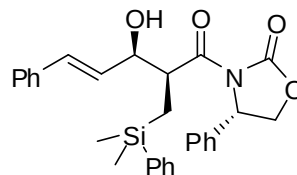
222



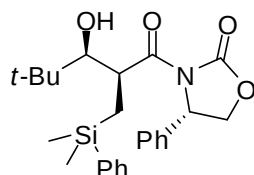
223



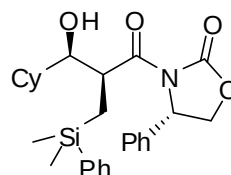
224



225



226



227

Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

La sélectivité observée avec un électrophile moins riche, le *para*-fluorobenzaldéhyde (entrée 4), est supérieure à 95/5, avec toutefois un rendement réduit (56 %).

La réaction avec le 2-furylaldéhyde (entrée 5), un aldéhyde hétéroaromatique, aboutit à un rendement moyen de 62 %, et à une sélectivité plus faible, 71/29.

Il est possible de contrôler la chimiosélectivité de la réaction en additionnant le nucléophile sur l'acryloyloxazolidinone 205 plutôt que le cinnamaldéhyde (entrée 6). Ceci peut être réalisé grâce à l'encombrement stérique et à la désactivation de la double liaison générés par le groupement phényle. Dans ce cas, le rendement est médiocre, 50 %, mais la sélectivité est bonne (83/17).

Des aldéhydes aliphatiques peuvent être utilisés, mais étrangement, pas le dihydrocinnamaldéhyde (entrée 9) alors qu'il s'agit d'un aldéhyde primaire, donc peu encombré.

La réaction fonctionne mieux avec le pivaldéhyde (entrée 7, 66 % de rendement), un aldéhyde encombré, qu'avec le cyclohexanecarboxaldéhyde (entrée 8, 58 % de rendement).

Plutôt que de s'ajouter sur l'aldéhyde, nous avons supposé que l'énolate intermédiaire le déprotonne de manière compétitive. Cela explique le mauvais résultat du cyclohexanecarboxaldéhyde et l'échec avec le dihydrocinnamaldéhyde. De plus, le produit secondaire majoritaire est le produit de silylation protonné. Par ailleurs, les sélectivités sont bonnes avec 84/16 pour le pivaldéhyde et 80/20 pour le cyclohexanecarboxaldéhyde. Enfin, un essai a été réalisé avec le *para*-nitrobenzaldéhyde. Cependant, le catalyseur au cuivre ne semble pas compatible avec ce groupement puisqu'aucune activité catalytique n'a été observée. La réaction est

généralement plus sélective avec les aldéhydes pauvres en électrons et relativement dégagés stériquement.

Afin d'étendre encore la méthodologie, l'utilisation d'une imine activée a été prospectée (Figure 291). Nous avons utilisé l'imine 49 qui a été préparée suivant la méthode décrite au point I.3.2.



Figure 291

Le rendement en adduit 228 est excellent, 83 %, mais la diastéréosélectivité avec ce type d'électrophiles est relativement faible, 73/27. Malgré que ces résultats soient encourageants, nous avons décidé de ne pas nous concentrer sur l'utilisation d'imines comme électrophiles pour nous pencher sur l'influence d'une substitution sur la double liaison de l'accepteur de Michael. Cependant, il serait intéressant d'optimiser le système catalytique sur ces substrats.

V.3. Utilisation de dérivés β -substitués

Les adduits obtenus avec l'utilisation de crotonyloxazolidinone présentent potentiellement un intérêt synthétique plus étendu que les acryloyles (Figure 292). Avec un substituant en β , des composés silylés α chiraux sont formés, et il est par exemple envisageable de réaliser une déshydratation des adduits en sacrifiant deux centres chiraux pour offrir une nouvelle voie d'accès aux allylsilanes chiraux.

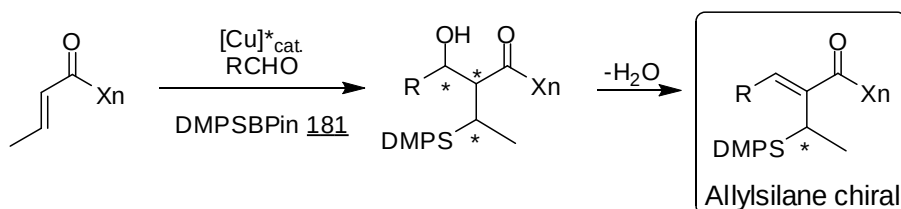


Figure 292

Tout d'abord, le substrat a été synthétisé en utilisant le même protocole que pour le dérivé acryloyle (Figure 293).

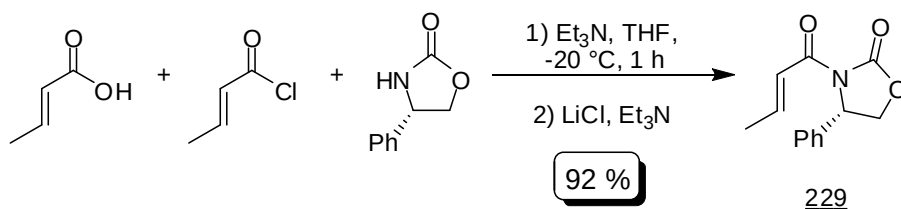


Figure 293

Le rendement obtenu est ici est de 92 %, ce qui est bien meilleur qu'avec le dérivé acryloyle. Une expérience a ensuite été réalisée avec ce dérivé substitué en position β (Figure 294).

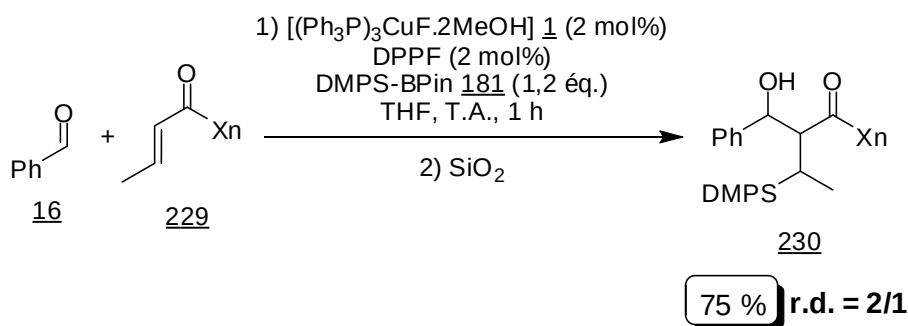


Figure 294

Le rapport diastéréoisomérique est cette fois de 2 pour 1 et l'adduit 230 est isolé avec 75 % de rendement. Bien que la diastéréosélectivité soit inférieure à ce qui est obtenu avec le dérivé non substitué, il faut remarquer que seuls

deux isomères sont formés sur les huit possibles, ce qui représente tout de même un excellent résultat. Il est supposé que c'est la stéréochimie du centre en α du silicium qui est moins bien contrôlée, car les dérivés acryloyles et méthacryloyles présentés plus loin présentent généralement de hauts degrés de diastéréosélection avec cet électrophile. Par conséquent, il est vraisemblable que la réaction aldol donne de bons résultats en terme de sélectivité. Afin de vérifier notre hypothèse, un essai a été réalisé en silylation simple (Figure 295). Pour cela, il suffit de remplacer l'aldéhyde par un alcool afin de protoner l'énolate intermédiaire et former un alcoolate de cuivre qui peut régénérer l'espèce active.

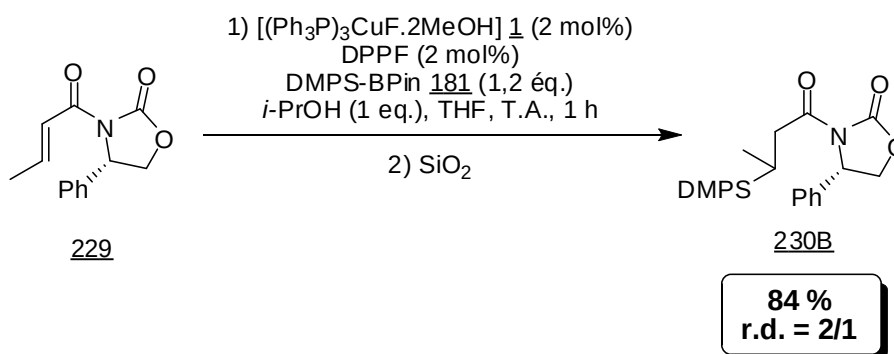


Figure 295

Le produit de silylation simple 230B a été isolé avec un rendement de 84 % et un rapport diastéréoisomérique de 2 pour 1, ce qui valide notre hypothèse. Cette faible sélectivité représente une grande limitation puisque c'est le centre dont la stéréochimie absolue est la plus intéressante. Cela nous a amenés à mettre en suspend cette partie du travail pour nous concentrer sur d'autres dérivés porteurs d'auxiliaire chiral. Il serait intéressant de revenir sur ce projet en vue d'optimiser les conditions réactionnelles et surtout la structure de la copule pour améliorer la sélectivité.

V.4. Réactions avec les dérivés α -substitués

Nous nous sommes ensuite intéressés aux dérivés méthacryloyloxazolidinones. Les réactions avec des composés substitués en position α aboutissent à la formation de centres quaternaires dont le contrôle de la stéréochimie représente un défi en chimie organique (Figure 296). Très peu d'exemples existent actuellement pour des réactions aldols catalytiques avec formation et contrôle de la stéréochimie d'un carbone quaternaire chiral.¹⁴⁶

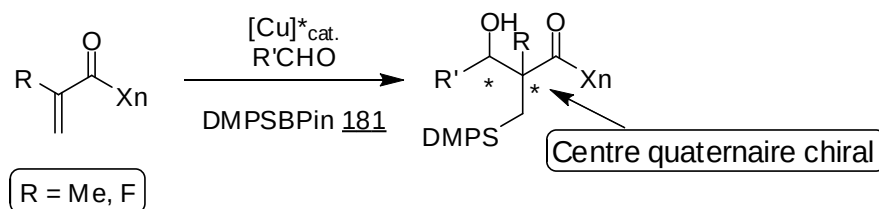


Figure 296

La synthèse de l'accepteur de Michael **219** a à nouveau été réalisée avec la même procédure que celle décrite précédemment (Figure 297).

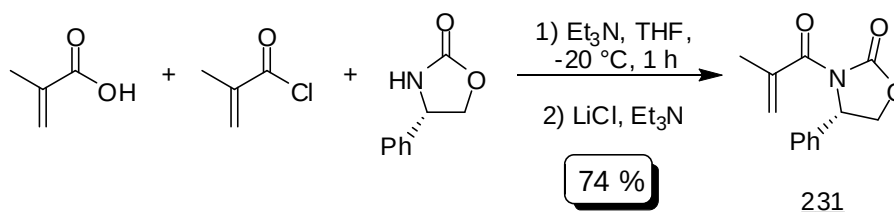


Figure 297

Le composé **231**, isolé avec un rendement de 74 % a été engagé dans une réaction tandem dans les conditions usuelles (Figure 298).

Cette fois, l'adduit **232** est isolé avec un rendement de 90 % et un seul diastéréoisomère est détecté par R.M.N., indiquant un contrôle complet de la stéréochimie des nouveaux centres formés. La configuration absolue des centres formés a été déterminée par D.R.X. sur le composé **238** (Figure 301).

A nouveau, nous avons supposé que la configuration des centres formés est la même pour tous les composés considérés.

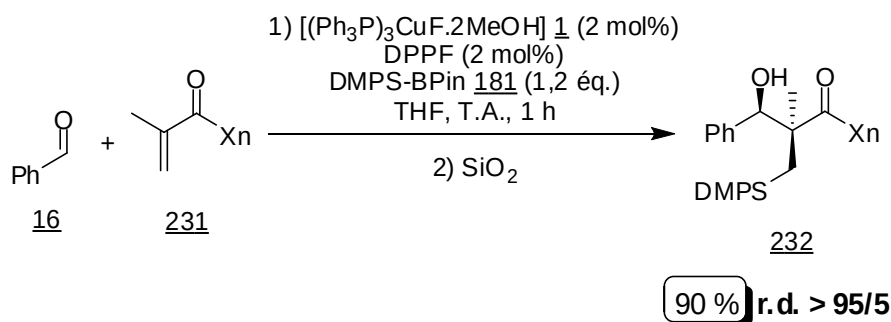


Figure 298

En ce qui concerne les hypothèses mécanistiques, la stéréochimie est la même que celle obtenue sur les dérivés acryloyles, si ce n'est que l'hydrogène est remplacé par un méthyle. Il est remarquable que malgré la faible différence d'encombrement stérique entre les deux groupements de l'énolate, d'excellentes sélectivités sont toujours observées.

La réactivité et la sélectivité avec différents aldéhydes ont ensuite été évaluées (Tableau 20).

L'entrée 1 reprend les résultats obtenus avec le benzaldéhyde.

Le bis(tertiobutyl)benzaldéhyde (entrée 2) aboutit à un rendement de 77 % en adduit 233 et à une sélectivité de 81/19.

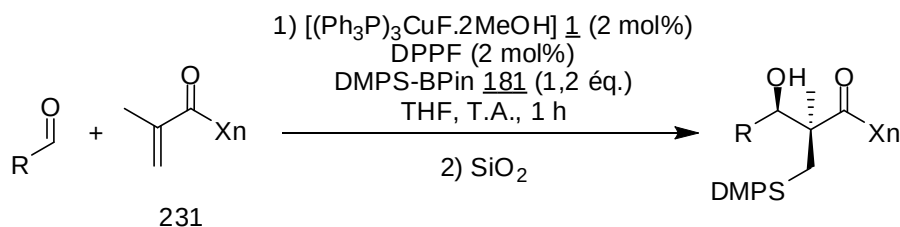
Un aldéhyde plus riche, le *para*-anisaldéhyde (entrée 3), donne 69 % de rendement et un rapport diastéréoisomérique de 88/12.

Plusieurs aldéhydes pauvres en électrons ont été ensuite testés. Le premier, le *para*-fluoro (entrée 4), donne une excellente sélectivité (92/8) et un bon rendement (64 %). Le bis(trifluorométhyl)benzaldéhyde (entrée 5) aboutit au produit 235 avec un rendement de 61 % et un rapport de 90/10. Le *para*-cyano (entrée 6) donne, lui, des résultats inférieurs, 59 % de rendement et 87/13 de diastéréosélectivité.

Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

Les rendements obtenus avec les aldéhydes hétéroaromatiques (entrées 7 et 8) aboutissent à de bons rendements, respectivement 75 et 74 % pour le furyle et le thiényle. Les sélectivités sont par contre moins élevées avec 86/14 pour le premier et 78/22 pour le deuxième.

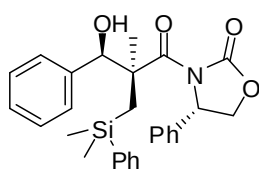
Les aldéhydes aliphatiques se sont révélés très problématiques dans cette réaction. D'abord, de gros problèmes de reproductibilité ont été observés obligeant ainsi à purifier tous les réactifs avant utilisation.



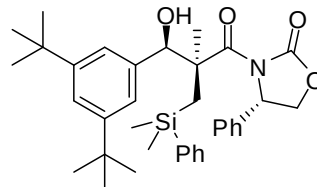
entrée	R	rendement (%)	r.d.	produit
1	Ph	90	>95/5	<u>232</u>
2	3,5-(<i>t</i> Bu) ₂ -Ph	77	81/19	<u>233</u>
3	4-MeO-Ph	69	88/12	<u>234</u>
4	4-F-Ph	64	92/8	<u>235</u>
5	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	61	90/10	<u>236</u>
6	4-CN-Ph	59	87/13	<u>237</u>
7	2-Furyle	75	86/14	<u>238</u>
8	2-Th	74	78/22	<u>239</u>
9	<i>t</i> -Bu	pas de réaction		-
10	Cy	51	60/40	<u>241</u>
11	PhCH ₂ CH ₂	78	67/33	<u>242</u>
12	4-NO ₂ -Ph	pas de réaction		-

Tableau 20

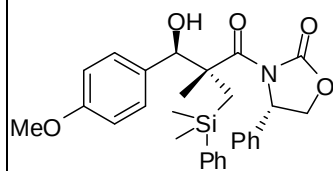
Produits isolés



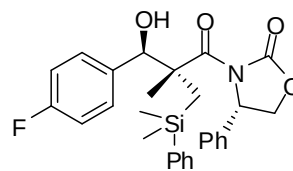
232



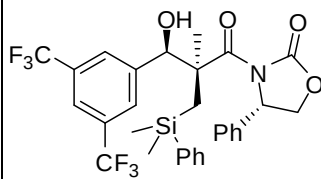
233



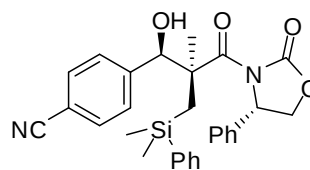
234



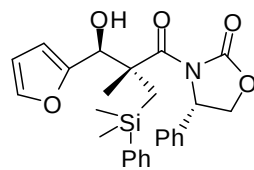
235



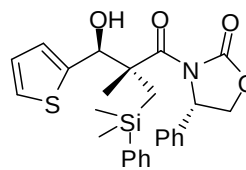
236



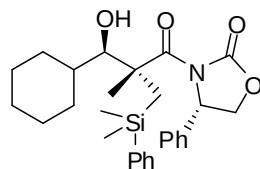
237



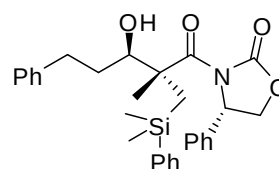
238



239



241



242

Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

Ensuite, contrairement à l'acryloyloxazolidinone 205, la réaction fonctionne moins bien à mesure que l'encombrement stérique augmente. Le dihydrocinnamaldéhyde (entrée 11) aboutit à 78 % de rendement, alors que le cyclohexanecarboxaldéhyde (entrée 10) donne 51 % de l'adduit 241 et le pivalaldéhyde (entrée 9) se montre inerte. Les sélectivités sont par ailleurs mauvaises avec 2/1 avec le dihydrocinnamaldéhyde et 60/40 avec le cyclohexyle.

De nouveau, la réaction ne fonctionne ni avec le *para*-nitrobenzaldéhyde (entrée 12) et, de manière plus surprenante, ni avec l'imine activée 49 (Figure 299).

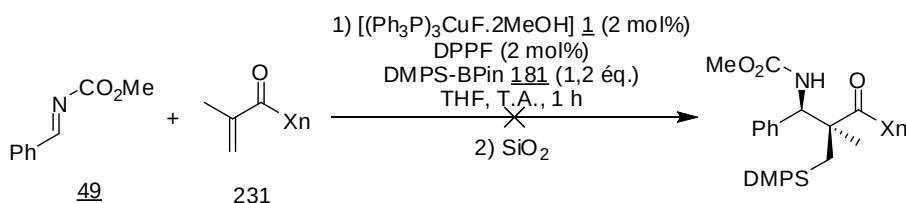


Figure 299

De manière générale, la sélectivité est meilleure avec les aldéhydes les plus réactifs. Toutefois, les facteurs stériques semblent plus importants que les facteurs électroniques. La configuration absolue des centres chiraux a été déterminée sur le composé 238 qui a su fournir des monocristaux de qualité adéquate pour une résolution de structure par diffraction des rayons X. Cependant, dans le cristal considéré, une réaction intramoléculaire s'est produite, n'affectant pas la stéréochimie, mais aboutissant à un isomère de structure. L'alcool secondaire attaque le carbonyle de l'oxazolidinone et provoque l'ouverture du cycle à cinq chaînons en libérant l'alcool primaire (Figure 300). Le composé 243 est alors obtenu (Figure 301). Après comparaison du spectre RMN proton du cristal résolu avec le reste du produit, il s'est avéré que cette réaction est restée localisée dans le composé résolu.

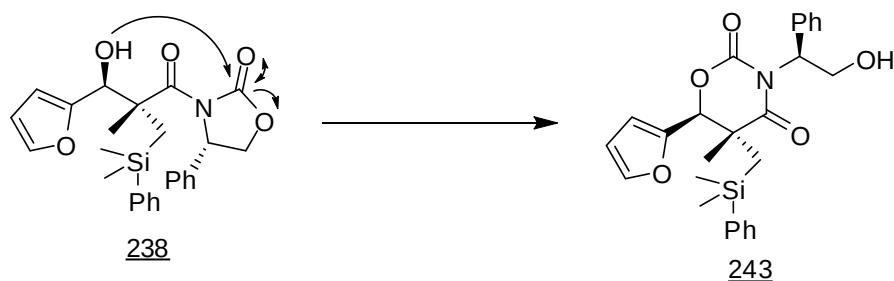


Figure 300

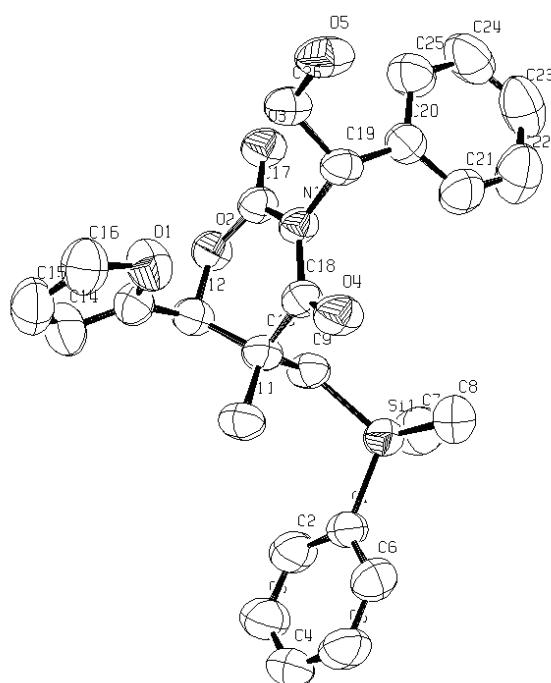


Figure 301

Afin de rendre la méthodologie encore plus attractive, nous avons appliqué la réaction à la synthèse de composés carbonylés α -fluorés. Ces composés représentent un grand intérêt en chimie médicinale car le fluor est considéré comme isostérique à l'hydrogène et conduit à des composés dont la stabilité est grandement améliorée.¹⁴⁷

La synthèse du fluoro-acryloyloxazolidinone a été réalisée en modifiant le mode opératoire usuelle pour passer par un anhydride mixte (Figure 302).

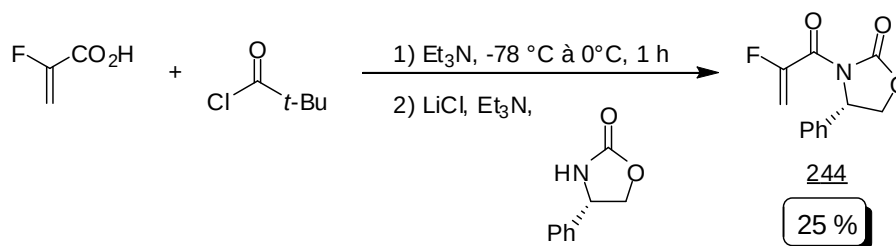


Figure 302

Malheureusement, la sélectivité de l'addition est très mauvaise, ce qui explique le faible rendement obtenu (Figure 303). L'oxazolidinone s'additionne préférentiellement du côté du *tertiobutyle* plutôt que du fluoroacryloyle dans un rapport de 2 pour 1. Cela est dû plus probablement à des considérations électroniques que stériques, car le fluoroacrylate est un meilleur groupe partant que le pivalate.

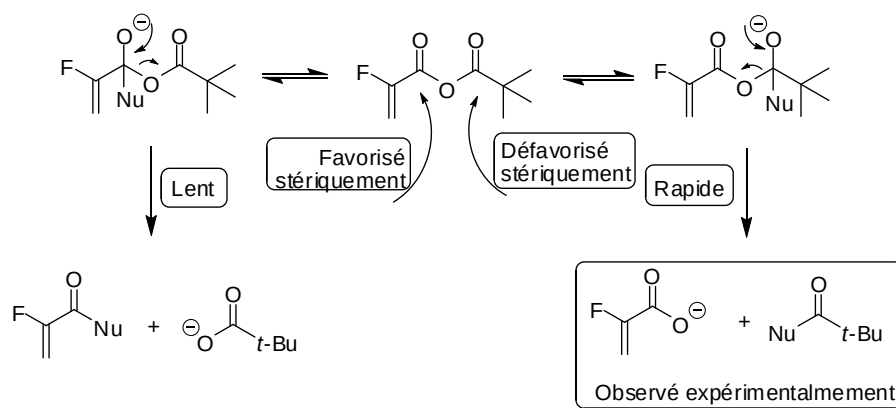


Figure 303

Ce composé a ensuite été soumis aux conditions de réaction tandem (Figure 304).

L'adduit fluoré 245 est obtenu sous forme d'isomères séparables avec un rendement de 72 % et un rapport diastéréoisomérique de 75/25.

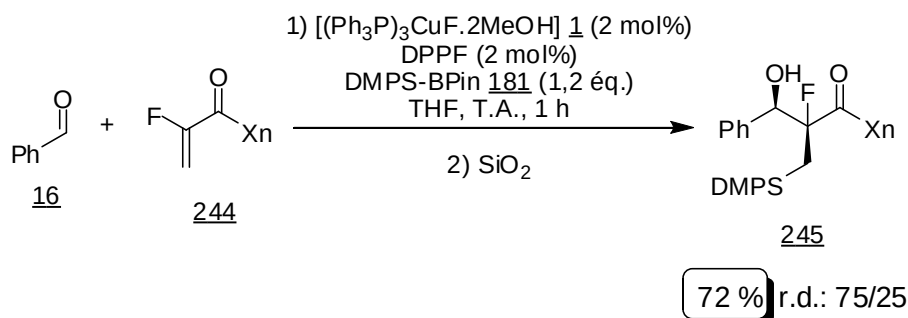


Figure 304

Ces résultats sont préliminaires et ce système reste à optimiser en vue d'obtenir de meilleurs résultats.

V.5. Optimisation de la structure de l'auxiliaire chiral

Comme la diastéréosélectivité est parfois relativement faible, nous avons entrepris d'optimiser la structure de l'auxiliaire chiral. Nous avons sélectionné comme modèle la réaction entre le méthacryloyloxazolidinone et le 2-thiophénecarboxaldéhyde car cette réaction est celle qui présente l'une des plus mauvaises diastéréosélectivités (78/22) et les variations seront par conséquent plus significatives. De plus, cet aldéhyde donne des résultats très reproductibles, contrairement aux aldéhydes aliphatiques qui donnent pourtant des sélectivités inférieures. Enfin, les rapports diastéréoisomériques sont déterminés par R.M.N. en intégrant le proton en α de l'alcool formé durant la réaction aldol. Avec le thiophénecarboxaldéhyde, un singulet est observé dans une région pauvre en signaux alors que les aldéhydes aliphatiques aboutissent à des multiplets qui se situent dans des régions du spectre plus riche en signaux.

Pour démarrer, nous avons sélectionné deux groupements, le benzyle et l'isopropyle, car le premier est moins encombré, et le deuxième plus encombré par rapport au groupement phényle.

Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

Le greffage des deux auxiliaires correspondants a ensuite été réalisé en utilisant la procédure déjà décrite. Le dérivé substitué par un benzyle est obtenu avec 76 % de rendement et celui par un isopropyle, 67 %.

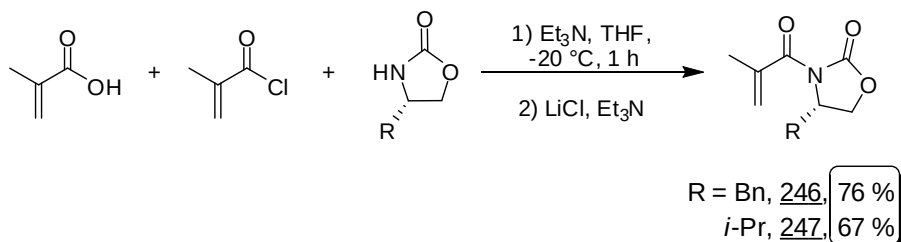


Figure 305

Ces deux composés ont ensuite été testés dans la réaction modèle (Figure 306).

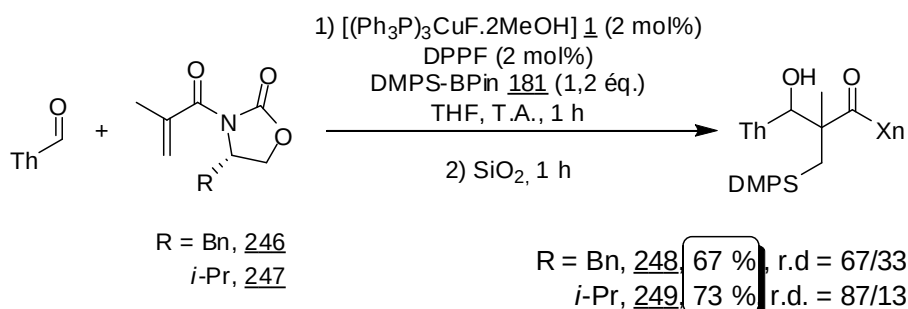


Figure 306

De manière attendue, plus l'encombrement stérique augmente, meilleure est la sélectivité. Alors que la réaction avec l'auxiliaire substitué par un phényle donnait un rapport de 78/22, le benzyle aboutit à un rapport de 67/33 et l'isopropyle, à 87/13. Par ailleurs, les composés 248 et 249 sont isolés avec respectivement 67 et 73 % de rendement.

Afin d'augmenter encore la sélectivité, la synthèse du composé 250 a été réalisée (Figure 308). Logiquement, il aurait fallu tester le méthacryloyloxazolidinone substitué par un *tertiobutyle*, mais pour des raisons de coût, il nous est apparu intéressant d'essayer d'abord un analogue

moins coûteux qu'est le « superquat » 250. Ce composé est préparé à partir de la L-valine disponible commercialement et présente des propriétés stériques analogues à celles du dérivé tertibutyle.¹⁴⁸ Afin de minimiser les répulsions stériques, l'hydrogène de l'isopropyle pointe dans la direction des méthyles de l'oxazolidinone, ce qui dirige des méthyles de l'isopropyle du côté du groupement acyle. Il en résulte le même type de propriétés stériques (Figure 307).

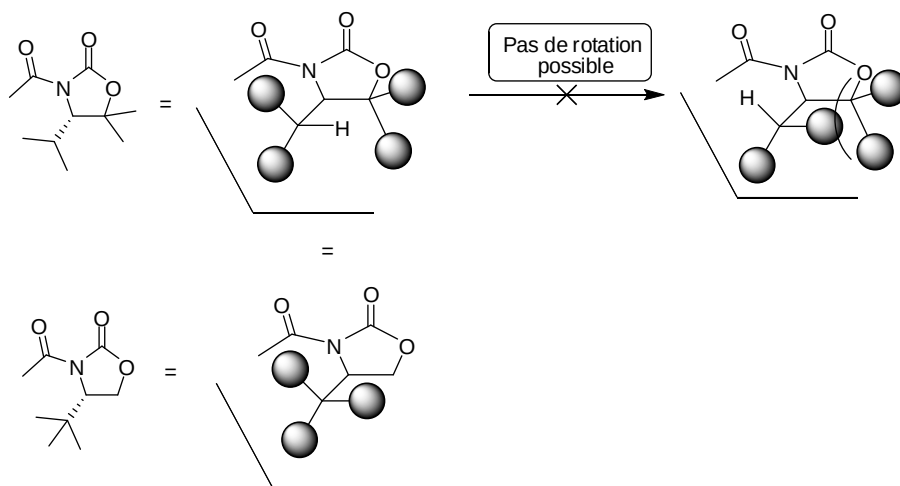


Figure 307

La première étape consiste en une estérification de la fonction acide suivie d'une protection de l'amine sous forme de carbamate (Figure 308). Le rendement sur ces deux étapes est de 78 %. Ensuite, l'addition d'un excès de bromure de méthylmagnésium sur l'aminoester conduit à la formation d'un aminoalcool protégé qui est immédiatement cyclisé en milieu basique pour former l'oxazolidinone 250 avec un rendement de 71 % sur les deux étapes et un rendement global de 54 % à partir de la L-valine. Cette méthode, décrite dans la littérature, évite les problèmes potentiels de racémisation et a été rapportée comme applicable et reproductible à l'échelle de plusieurs grammes.¹³⁷

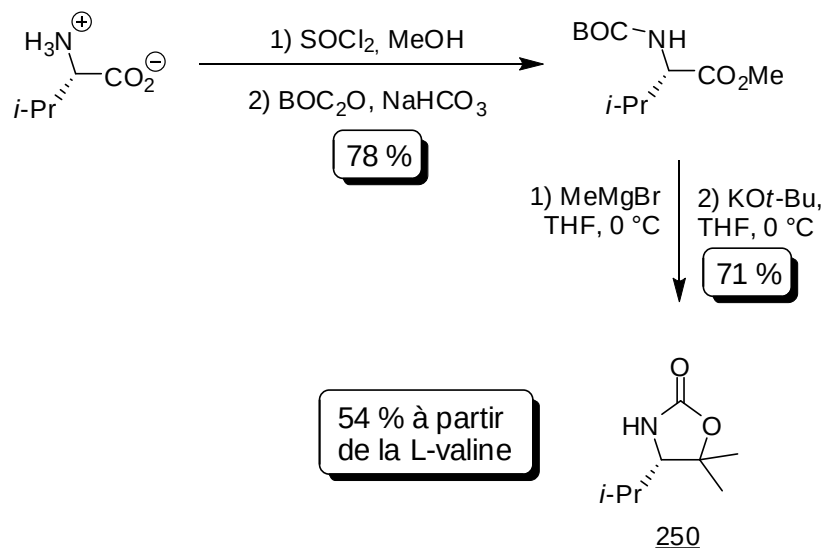


Figure 308

Ce composé a ensuite été couplé avec le fragment méthacryloyle de manière usuelle (Figure 309).

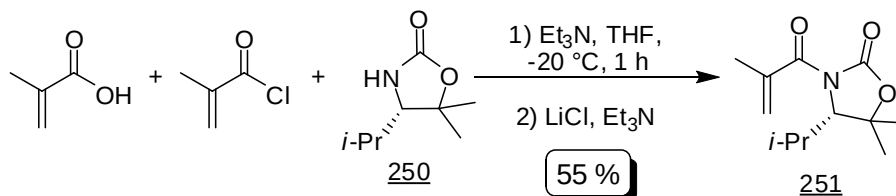


Figure 309

Ce composé a été soumis aux conditions réactionnelles de réaction tandem (Figure 310).

Malheureusement, cet adduit, bien qu'isolé avec 76 % de rendement, est obtenu avec la moins bonne sélectivité, 59/41. Ce mauvais résultat est attribué à la plus grande difficulté de différenciation des deux faces de l'oxazolidinone. Comme les deux faces sont maintenant encombrées par des groupements volumineux, la différence stérique entre les 2 est en fait plus faible que sur le dérivé non-substitué.



Figure 310

C'est pourquoi, nous nous sommes résolus à utiliser la tertibutyloxazolidinone. Nous avons d'abord synthétisé le composé 253 en appliquant la même stratégie, et un rendement de 53 % a été obtenu (Figure 311).

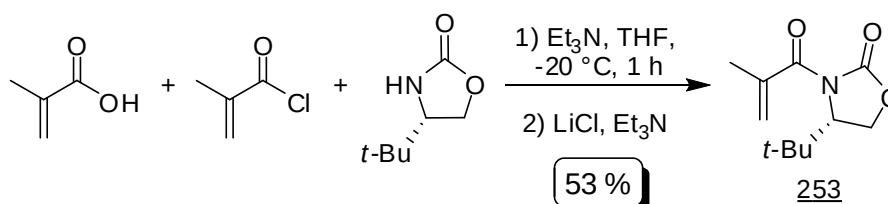


Figure 311

Ce composé a ensuite été engagé dans les conditions réactionnelles usuelles (Figure 312).

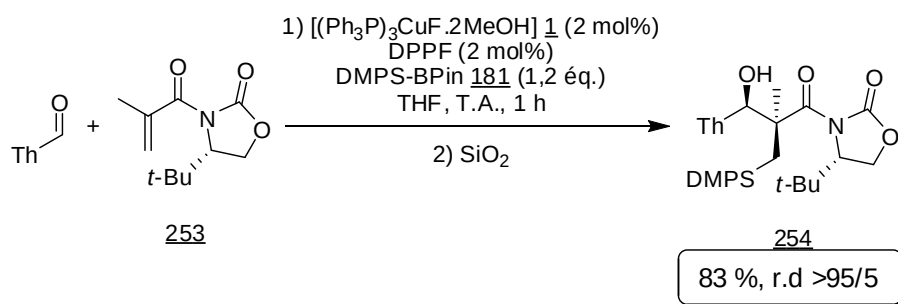


Figure 312

Nous avons été très satisfaits d'obtenir le produit 254 avec un rendement de 83 %, et un seul isomère a été détecté. Il est fort probable que cet auxiliaire

Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

chiral donne d'excellents niveaux d'induction avec d'autres aldéhydes. Afin de valider cette hypothèse, un essai a été réalisé avec le dihydrocinnamaldéhyde (Figure 313). Ce substrat avait auparavant donné une plus faible sélectivité, 67/33, avec le dérivé substitué par un phényle.

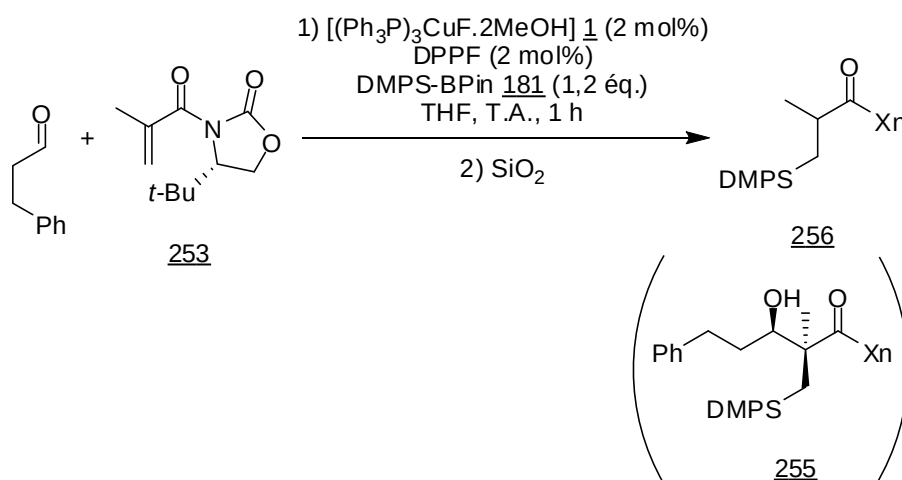


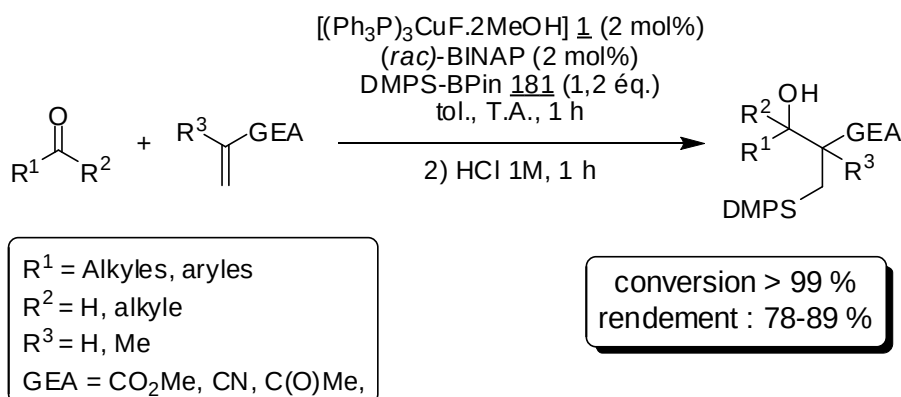
Figure 313

Malheureusement, l'adduit 255 n'a pas été observé. A la place, le composé 256 a été obtenu, accompagné de l'aldéhyde de départ. Apparemment, l'énolate de cuivre intermédiaire déprotonne l'aldéhyde au lieu de s'additionner. Le manque de temps et de produit 253 ne nous ont pas permis de répéter la réaction afin de comprendre et de maîtriser cette réaction parasite.

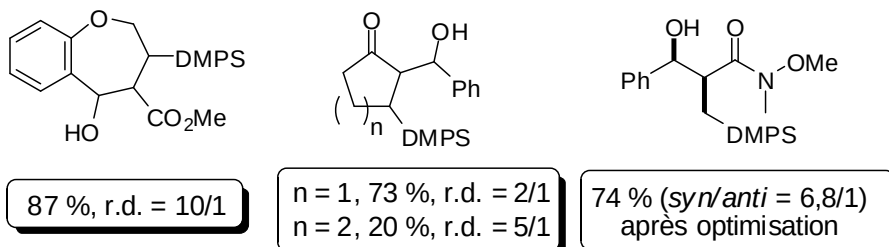
V.6. Conclusions

Le développement d'une réaction tandem silylation-aldol représente une alternative intéressante à la réaction basée sur un ester boronique. La réaction est très rapide, et l'adduit silylé peut être isolé après une simple hydrolyse acide.

Par ailleurs, cette réaction fonctionne avec de vastes familles de partenaires, cétones et aldéhydes aliphatiques ou aromatiques en ce qui concerne l'électrophile, et esters, nitriles, amides ou cétones α,β -insaturés pour ce qui est de l'oléfine électrodéficiente.



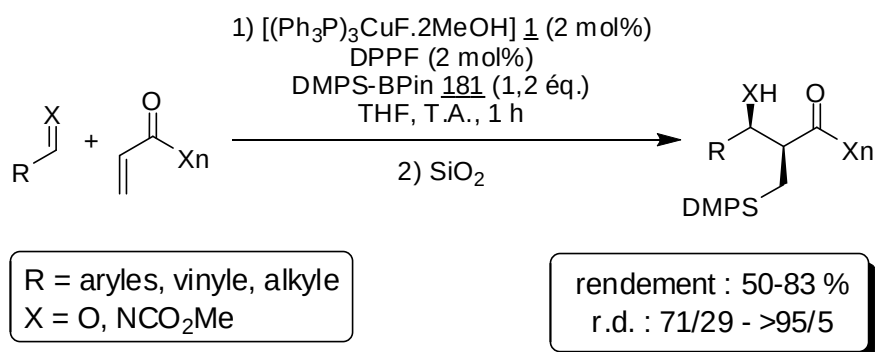
Les rendements sont g\u00e9n\u00e9ralement bons, et la diast\u00e9r\u00e9os\u00e9lectivit\u00e9 nulle, except\u00e9 pour la version intramol\u00e9culaire, les \u00e9nones cycliques et l'acrylamide de Weinreb. Une optimisation des conditions r\u00e9actionnelles a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e sur ce substrat et le rapport est pass\u00e9 de 2 pour 1 \u00e0 pr\u00e8s de 7 pour 1.



Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

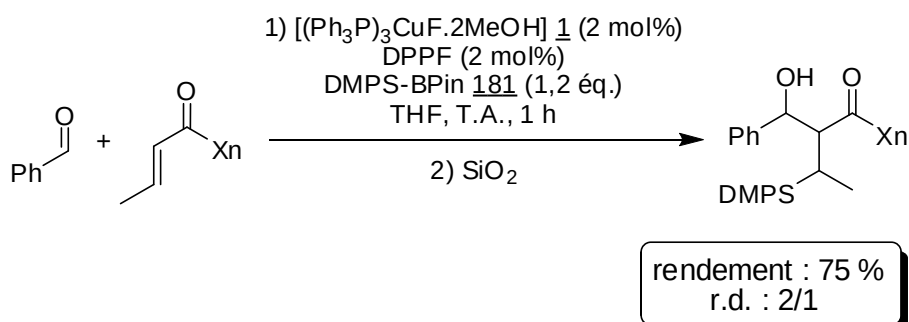
Une tentative de valorisation de cette méthodologie a été réalisée avec la synthèse de cyclopropane, cependant sans succès, tout comme la réaction tandem silylation-aldolisation-Wittig-Horner.

L'utilisation de copules chirales a ensuite été testée, et les résultats se sont montrés tout de suite prometteurs avec les oxazolidinones. La détermination de la stéréochimie absolue a été tentée par filiation chimique, mais c'est finalement durant l'exemplification que l'un des produits a pu être recristallisé et la structure déterminée par diffraction des rayons X. Par ailleurs, l'exemplification a montré que divers types d'aldéhydes aromatiques, hétéroaromatiques, vinyliques et aliphatiques pouvaient être utilisés. Les résultats sont relativement variables, même si la réaction est plus sélective avec des aldéhydes plus réactifs, et que les aldéhydes énolisables sont assez problématiques.

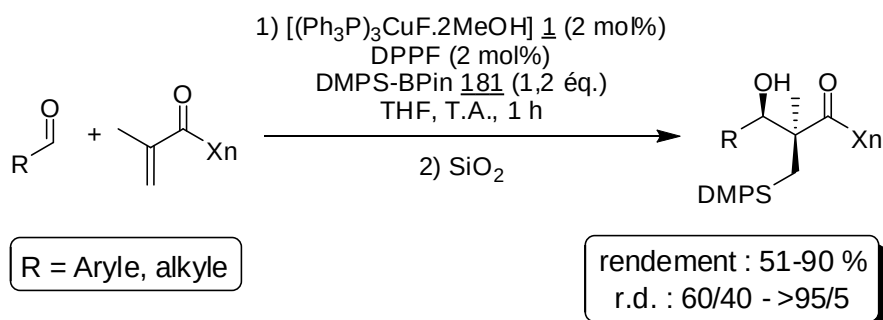


La réaction fonctionne aussi avec une aldimine, bien qu'avec une sélectivité réduite.

L'introduction d'un substituant en β du carbonyle aboutit à une baisse de diastéréosélectivité, probablement pour le centre en α du silicium.



Les méthacryloyloxazolidinones aboutissent à la formation d'un centre chiral quaternaire de stéréochimie contrôlée. La réaction est généralisable à de nombreux aldéhydes présentant des propriétés électroniques et stériques différentes.

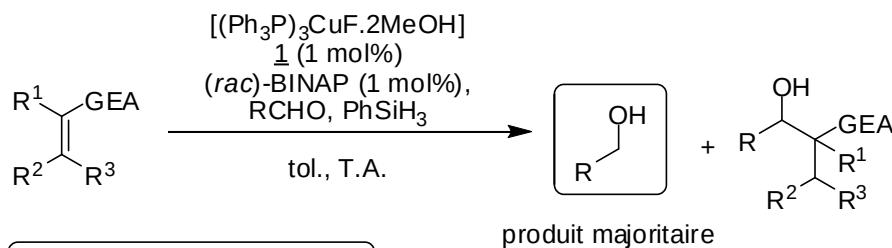


De nouveau, il semble que la diastéréosélectivité soit meilleure avec des substrats plus réactifs et que les aldéhydes aliphatiques soient particulièrement sensibles à la pureté des réactifs. La réaction a été étendue à la formation de composés carbonylés α -fluorés, mais pas à l'utilisation d'imines activées. Enfin, l'optimisation de la structure de l'auxiliaire chiral a été réalisée, ce qui a conduit à une diastéréosélectivité grandement améliorée.

Conclusions générales et perspectives

I. Conclusions générales

En ce qui concerne les réactions tandems aldolisations réductrices basées sur des complexes cuivre-phosphores, l'extension du système catalytique à d'autres types de partenaires s'est révélé particulièrement problématique. D'abord, des problèmes de réduction compétitive de l'électrophile sont apparus dans les réactions impliquant des énoates substitués, des nitroalcènes ou des énones comme alcènes activés. De plus, avec les énones, la sélectivité de la réaction aldol s'est montrée problématique, puisque la réaction de dimérisation de l'accepteur de Michael a été observée.

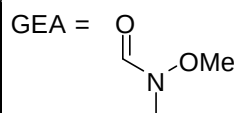


GEA = CO₂Me, NO₂, C(O)R



GEA = CN

R = Cy	92 (80 %, r.d.: 75/25)	8
R = Ph	67 (59 %, r.d.: 69/31)	33



conversion >99%
chimiosélectivité jusque 91 %
e.d jusque >99%
e.e. jusque 60 %

mais
jamais
simultané

Les nitriles α,β-insaturés et l'acrylamide de Weinreb ont, eux, donné de bonnes réactivités et chimiosélectivités. Cependant, les optimisations des

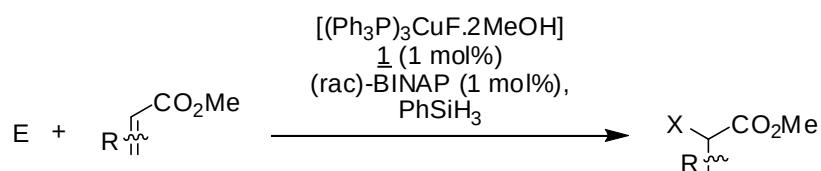
Conclusions générales

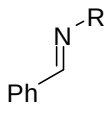
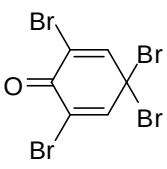
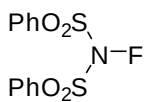
diastéréo- et surtout de l'énantiosélectivité n'on pas donné de résultats encourageants.

Pour ce qui est des électrophiles, la réaction tandem avec des imines a pu être réalisée en utilisant un groupement activant adéquat. Cependant, la chimiosélectivité de la réaction est faible.

Les époxydes se sont révélés inertes vis-à-vis de l'énolate de cuivre intermédiaire, et il en résulte la polymérisation de l'acrylate.

Les réactifs d'halogénéation sont incompatibles avec la réaction et conduisent à l'oxydation du catalyseur. Dans certains cas, il est toutefois possible d'obtenir le produit d'hydrobromation de l'énoate.



E =	résultat
 R = SO ₂ Ph, P(O)Ph ₂ R = CO ₂ Me	pas de réaction chimiosélectivité : 44 % rendement : 35 % r.d. = 1/1
	polymérisation de l'acrylate
	oxydation compétitive du catalyseur
	oxydation du catalyseur

Conclusions générales et perspectives

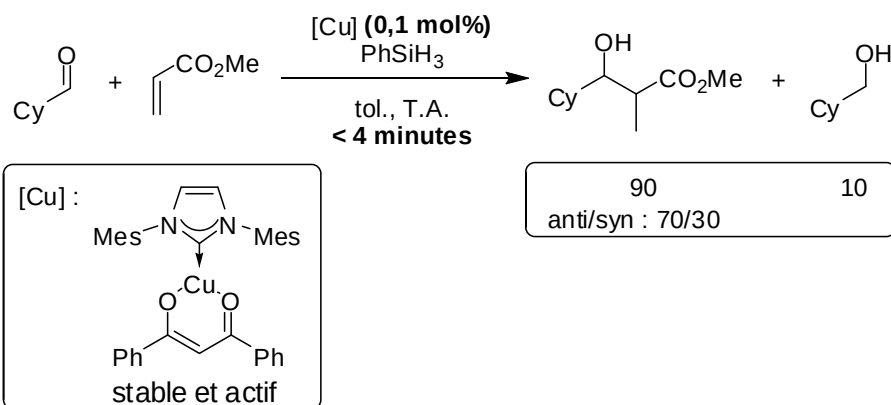
Afin d'éviter la présence de triphénylphosphine amenée par le complexe fluoré de cuivre et pour utiliser d'autres familles de ligands phosphorés, d'autres précurseurs de cuivre ont été prospectés. A cause de sa sensibilité à l'oxydation, le phénoxyde de cuivre (I) s'est révélé peu pratique d'utilisation et il a donné des résultats peu reproductibles. Les complexes de cuivre (II) sont plus efficaces selon ces critères et ils aboutissent en plus à des diastéréo- et énantiosélectivités supérieures. Cependant, ils favorisent la réduction de l'électrophile. Avec ces précurseurs métalliques, d'autres familles de ligands phosphorés ont été étudiées. Néanmoins, les résultats sont restés inférieurs à ceux obtenus avec les phosphines.

Ces résultats sont, de manière générale, peu encourageants et la méthodologie développée est largement inférieure à ce qui existe dans la littérature. Les différents problèmes de chimio- diastéréo- et énantiosélectivités ne permettent une application routinière en synthèse.

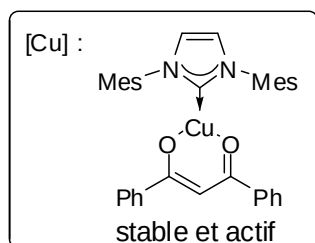
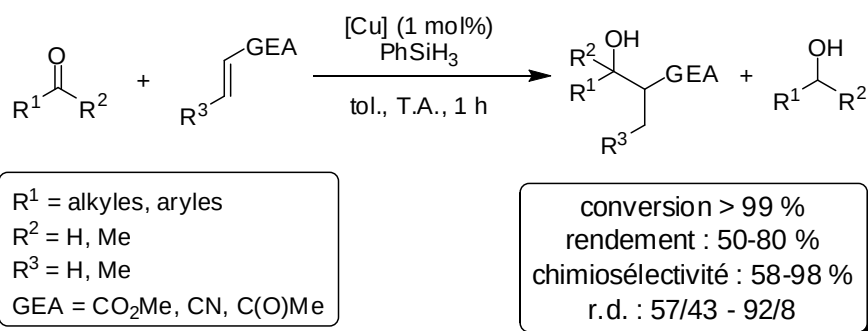
Les complexes de cuivre basés sur des ligands diaminocarbènes ont ensuite été testés. Ils se sont immédiatement montrés très intéressants, tant en termes d'activité que de sélectivité. L'activité de ce type de catalyseurs est excellente puisqu'un T.O.N. de 1000 et un T.O.F. de 15 000 ont été mesurés. En d'autres termes, la réaction est terminée en seulement quatre minutes avec 0,1 mol% de catalyseur. De plus, la chimiosélectivité est exceptionnelle et une inversion de diastéréosélectivité en faveur de l'isomère *anti* est observée. Par ailleurs, nous avons découvert qu'avec l'utilisation d'un contre-anion adéquat, des complexes stables à l'air et prêts à l'emploi sont obtenus, rendant la méthodologie particulièrement facile d'emploi.

Malheureusement, le système n'est influencé ni par les conditions réactionnelles, ni par la structure du ligand et les résultats sont essentiellement dépendants du substrat.

Conclusions générales



La réaction fonctionne très bien avec des aldéhydes aliphatiques linéaires et branchés ainsi qu'avec des dérivés aromatiques et hétéroaromatiques. Les conversions sont complètes, les chimiosélectivités supérieures à 90 % et le rapport *anti/syn* de l'ordre de 70/30. Le catalyseur tolère aussi l'utilisation de cétones comme électrophiles, avec toutefois une légère baisse de sélectivité.



L'oléfine activée peut être un énoate, une énone, ou un nitrile α,β -insaturé. Le catalyseur tolère une substitution en β , au prix toutefois d'une baisse de

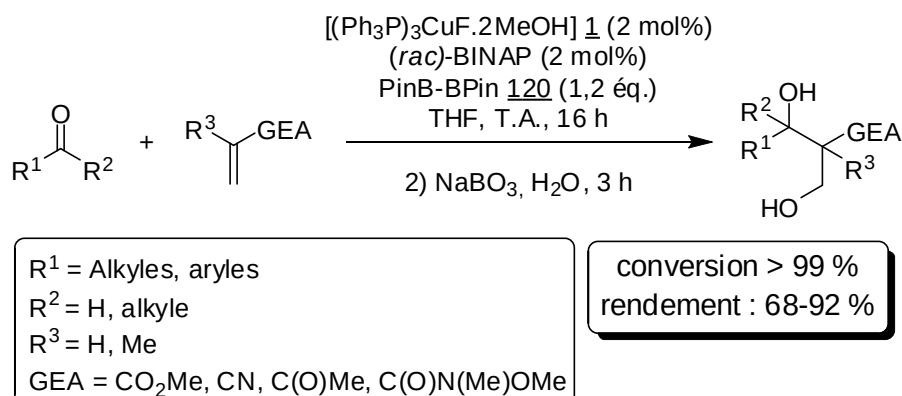
Conclusions générales et perspectives

sélectivité. Les réactions avec les nitriles sont particulièrement sélectives puisque des diastéréosélectivités jusque 92/8 ont été observées.

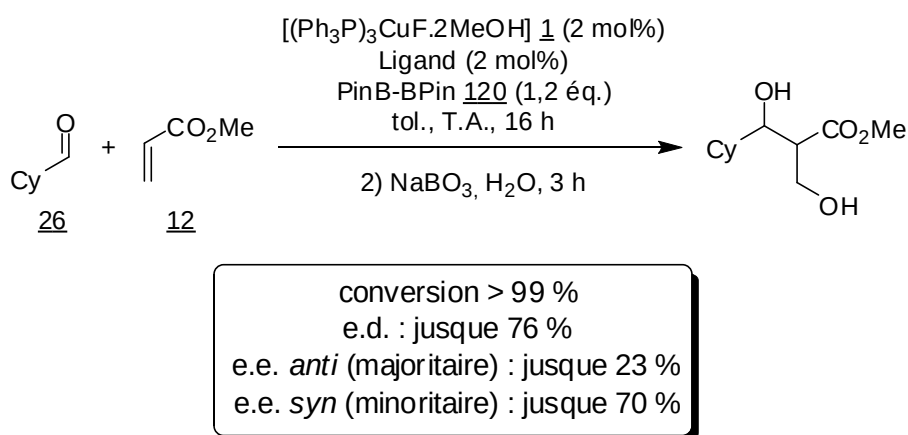
Une version basée sur des ligands chiraux a été explorée, mais malheureusement, seuls des racémates ont été obtenus. Une extension de la méthodologie à d'autres pro-nucléophiles a été étudiée en se basant sur des complexes fluorés de cuivre. Cependant, les difficultés de caractérisation de ces complexes n'ont pas pu être surmontées.

En conclusion, le système développé ici est particulièrement efficace pour la synthèse de motifs aldols. Les complexes étant stables à l'air, ils ne nécessitent pas de précaution particulière quant à leur manipulation. Concernant leur utilisation, ces catalyseurs sont suffisamment robustes pour être utilisés dans des conditions anaérobiques et anhydres standards. Les activités de complexes les rendent très compétitifs par rapport à ce qui existe dans la littérature. Cependant, la faible diastéréosélectivités et l'absence d'énantiosélectivités limitent cette méthodologie à la synthèse de composé dont la stéréochimie n'a pas besoin d'être contrôlée.

Notre système catalytique basé sur les diphosphines s'est montré très efficace pour réaliser des réactions tandems borylation-aldol. L'introduction d'un groupement borylé améliore encore l'utilité synthétique des adduits obtenus, puisque ce groupement peut être converti dans de nombreuses réactions. Cependant, nous avons observé qu'il se dégrade durant les différentes tentatives de purification. Nous nous sommes donc résolus à caractériser nos produits après oxydation de l'ester boronique. La réaction tandem tolère une grande variété de substrats différents, sans problème significatif de chimiosélectivité. Malheureusement, les diastéréosélectivités ne se sont pas montrées très encourageantes, en tous cas dans un premier temps.

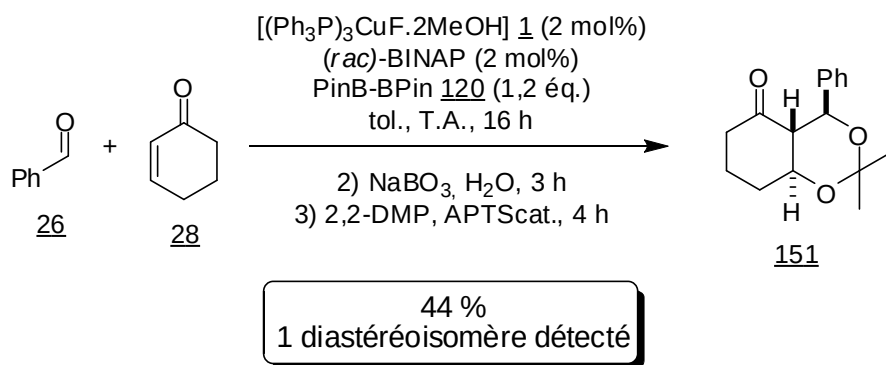


L'étude d'une version énantiosélective a été tentée. Malheureusement, les résultats sont restés très décevants car l'excès énantiomérique sur l'isomère majoritaire ne dépasse pas 23 %.

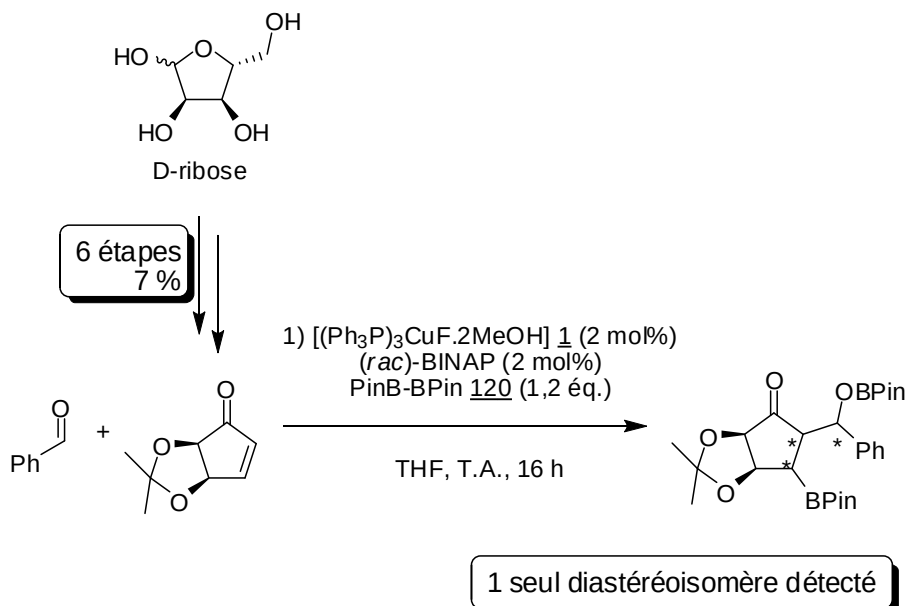


Le développement d'une version diastéréosélective a ensuite été entrepris, les énones cycliques aboutissant à d'excellents résultats.

Conclusions générales et perspectives



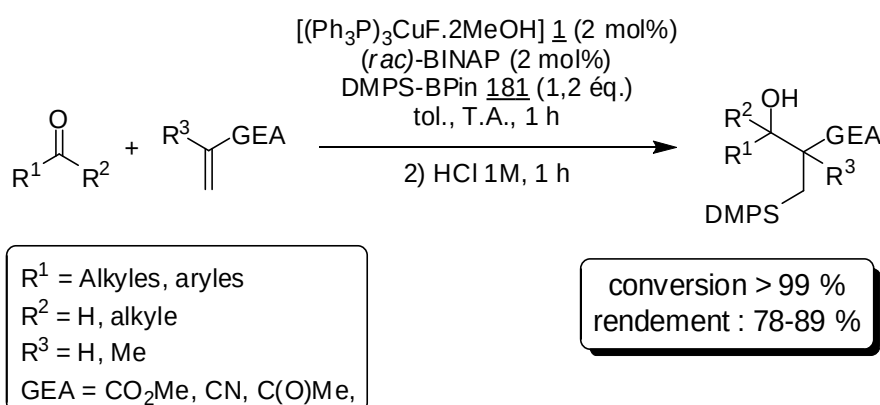
Cependant, de nombreux problèmes ont été rencontrés avec ces substrats, notamment à cause du manque de reproductibilité de la réaction. Avec des substrats à 5 chaînons, une déshydratation spontanée du produit est observée, et aucune des stratégies pour contourner ce problème n'a abouti. La synthèse d'un substrat chiral a été réalisée en 6 étapes avec un rendement global de 7 %. Lorsqu'il est soumis aux conditions de réaction tandem, un seul isomère est détecté, ce qui indique le contrôle de la configuration absolue des 3 nouveaux centres contigus.



Conclusions générales

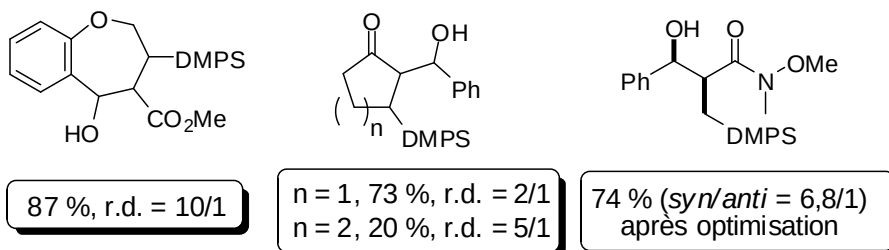
Globalement, cette méthodologie n'est pas suffisamment mature pour être utilisée de manière routinière en synthèse. Bien que la mise en œuvre de la réaction ne requière que des conditions anaérobiques standards, les difficultés de purification combinées au manque d'énantio- et diastéréosélectivité rendent la méthodologie peu applicable pour la synthèse.

L'utilisation de borosilanes comme pro-nucléophiles s'est révélée particulièrement intéressante. Les réactions sont rapides et les adduits silylés correspondants sont obtenus avec de très bons rendements. De nombreux types de partenaires différents peuvent être engagés dans le système catalytique.



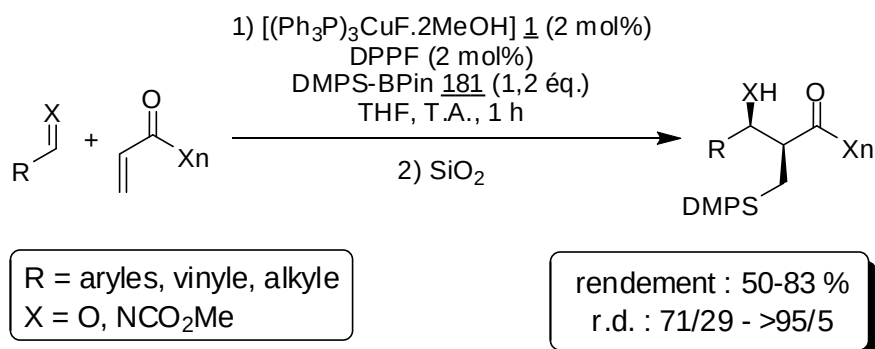
Toutefois, les diastéréosélectivités sont généralement faibles excepté dans certains cas particuliers comme la réaction intramoléculaire ou les énones cycliques. Avec l'acrylamide de Weinreb, une optimisation a permis de passer d'un rapport de 2/1 à près de 7/1.

Conclusions générales et perspectives

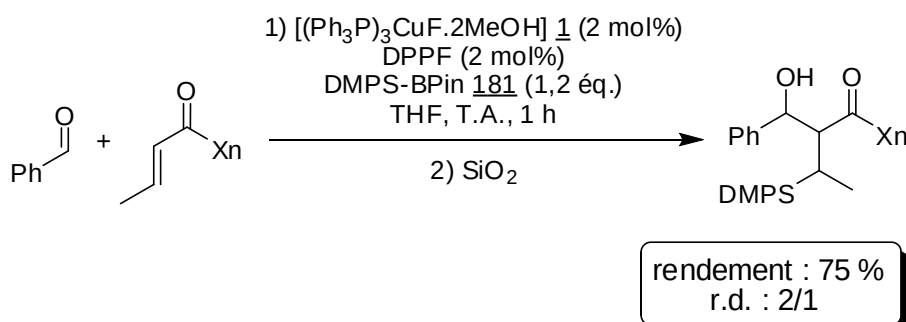


Les tentatives de valorisation *via* la synthèse de cyclopropanes ou d'allylsilanes par réaction de Wittig-Horner n'ont cependant pas abouties.

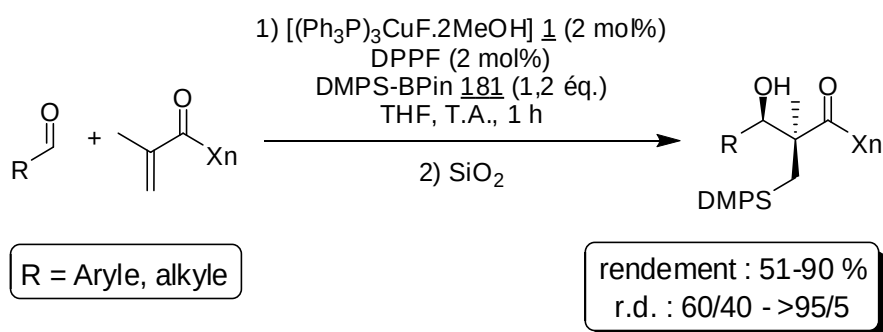
Par contre, l'utilisation d'auxiliaires chiraux nous a donné d'excellents résultats. Avec les acryloyloxazolidinones, la diastéréosélectivité permet le contrôle de la configuration absolue des nouveaux centres chiraux formés durant la réaction. La stéréochimie a été déterminée par diffraction des rayons X. Par ailleurs, La réaction donne d'excellents résultats avec différents aldéhydes aromatiques et même avec une aldimine. Les aldéhydes aliphatiques aboutissent, eux, à des résultats plus variables et moins reproductibles.



L'introduction d'un substituant en β de la double liaison aboutit à la formation d'un troisième centre chiral en α du silicium, ce qui permettrait la synthèse d'allylsilanes chiraux fonctionnalisés. Malheureusement, une baisse sévère de sélectivité est observée.



Par contre, la réaction fonctionne de manière admirable avec les méthacryloyloxazolidinones. Cette réaction permet la synthèse d'un centre quaternaire chiral, ce qui représente un défi en synthèse organique.



A nouveau, de nombreux aldéhydes différents peuvent être employés et les sélectivités obtenues sont généralement très bonnes. En outre, la réaction a été étendue à la synthèse de composés carbonylés α -fluorés chiraux d'un grand intérêt en chimie médicinale. Finalement, l'optimisation de la structure de l'auxiliaire chiral a été réalisée, et les résultats sont grandement améliorés.

Globalement, la méthodologie tandem silylation-aldol est particulièrement prometteuse. La mise en œuvre est aisée, les précurseurs sont faciles d'accès et les résultats sont excellents. Peu de méthode existent dans la littérature pour former plusieurs liaisons en une seule étape tout en contrôlant la stéréochimie absolue d'un centre quaternaire. Les principales limitations sont l'utilisation d'auxiliaires, ce qui implique des étapes d'accrochage et de

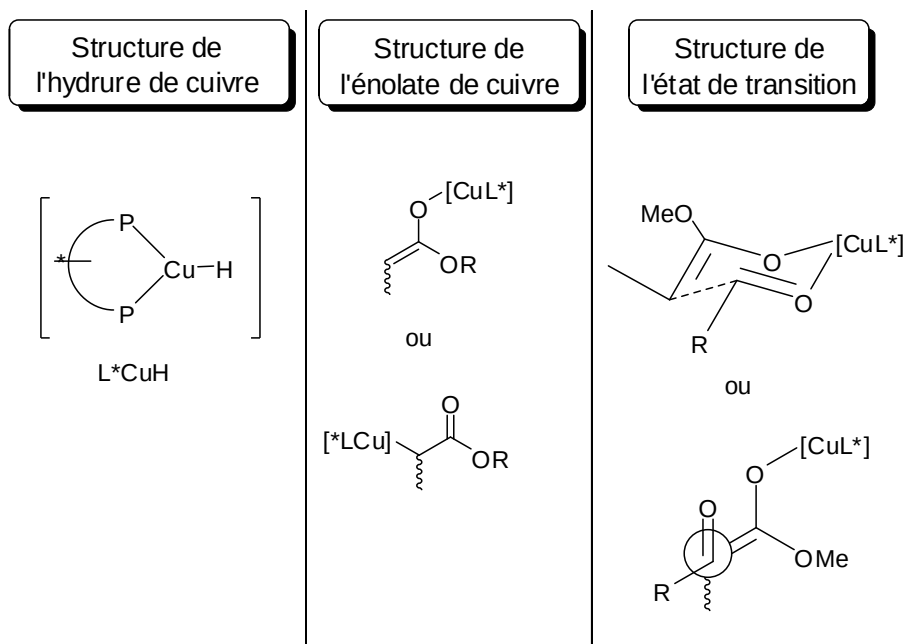
Conclusions générales et perspectives

décrochage de la copule. De plus, la réaction ne fonctionne, pour le moment, qu'avec l'addition d'un groupement silylé dont il faut avoir une utilité. La méthode serait peut-être plus attractive si elle permettait un accès rapide à une plus grande diversité structurale.

De manière générale, les réactions tandems catalysées par des complexes de cuivre sont des outils potentiellement intéressants en synthèse. Il est possible d'obtenir des molécules polyfonctionnalisées et dont la stéréochimie est contrôlée de manière très directe à partir de composés simples. Un gain considérable de temps est obtenu avec ce type de méthodologie. Cependant, ces réactions demandent un grand travail de mise au point et d'optimisation des conditions afin de maximiser tous les paramètres de réaction. De plus, le mécanisme exact ainsi que les étapes élémentaires restent peu ou pas connus et sa compréhension se révèle être une tâche exceptionnellement ardue. Cela rend la prévisibilité de la réaction difficile et son application laborieuse.

II. Perspectives

En ce qui concerne les réactions tandems basées sur l'addition d'un hydrure, le manque de prévisibilité du système rend son utilisation hasardeuse. C'est pourquoi, une étude mécanistique permettrait d'élucider les étapes élémentaires du système et au final, améliorer la prédictibilité des résultats. En effet, aucune structure d'intermédiaire n'a pu être observée et diverses questions restent sans réponse : quelle est la structure de l'hydrure de cuivre, est-ce un C- ou un O-énolate, quel est l'état de transition de la réaction aldol ?



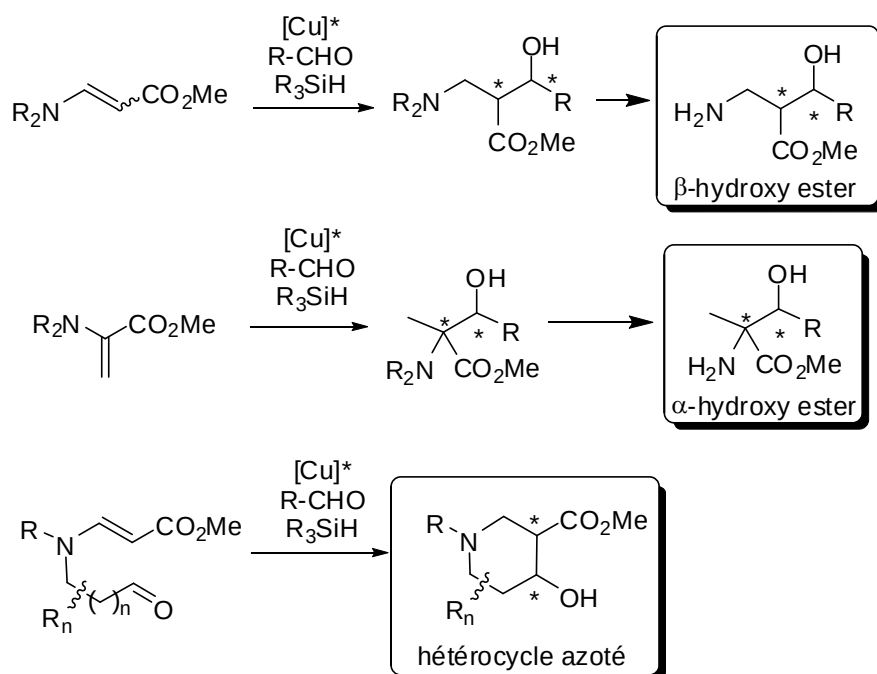
Dans ce but, deux axes principaux méritent d'être suivis de manière synergique. D'abord, sur base des résultats expérimentaux déjà obtenus, des calculs pourraient affiner notre vision du mécanisme et des études spectroscopiques pourraient confirmer ou infirmer les hypothèses retenues. De manière plus pratique, il faudrait commencer l'étude en se basant sur les

Conclusions générales et perspectives

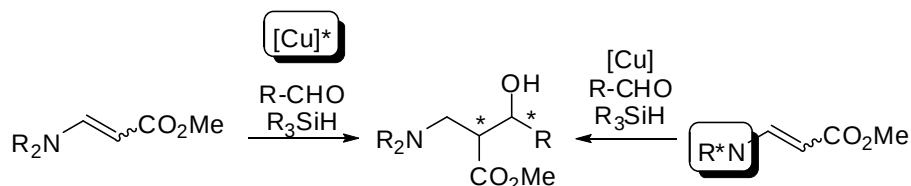
ligands diaminocarbènes car ce système est plus simple qu'avec les phosphines. Avec ces ligands, les équilibres en solution sont minimisés et les complexes présentent une structure plus simple tout en ayant moins tendance à s'agréger. La technique de choix en ce qui concerne l'observation des diverses espèces est la R.M.N. Cette technique présente l'avantage de se dérouler en solution, et donc de mieux s'approcher des conditions réactionnelles. Par exemple, des études par R.M.N. à température variable permettraient de déterminer des équilibres en solution, et des expériences DOSY donneraient des informations sur le degré d'agrégation des espèces. Ce type d'étude mécanistique pourrait ensuite être appliqué aux systèmes catalytiques basés sur l'addition de groupements borylés et silylés.

Lorsque le mécanisme sera mieux connu, le système catalytique sera plus prévisible et son utilisation sera grandement facilitée.

D'autre part, les réactions tandems basées sur l'addition d'hydrure sont une recherche relativement mature et des développements plus orientés vers la synthèse de molécules d'intérêt biologique devraient être entrepris. C'est pourquoi, dans le cadre de la thèse de doctorat de Fady NAHRA, les réactions basées sur des accepteurs de Michael α ou β substitués par des groupements azotés sont étudiées. Cela permet d'obtenir des motifs hydroxy α - ou β -amino-esters d'un grand intérêt en chimie médicinale. De plus, une version intramoléculaire étend la méthodologie à la synthèse d'hétérocycles azotés fonctionnalisés.



Le contrôle de la stéréochimie peut être assuré de deux manières : soit par utilisation de ligand chiraux, soit *via* des auxiliaires chiraux.



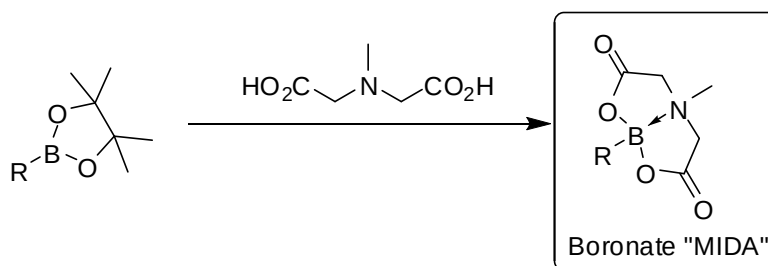
Il reste bien sûr beaucoup d'autres pistes à explorer, que ce soit au niveau des accepteurs de Michael, des électrophile ou des applications en synthèse.

La chimie des additions conjuguées d'esters boroniques a connu un développement exponentiel durant ces dernières années et même ces derniers mois. Entre le début de la rédaction de ce manuscrit et son impression, plusieurs publications traitant spécifiquement de ce sujet ont été

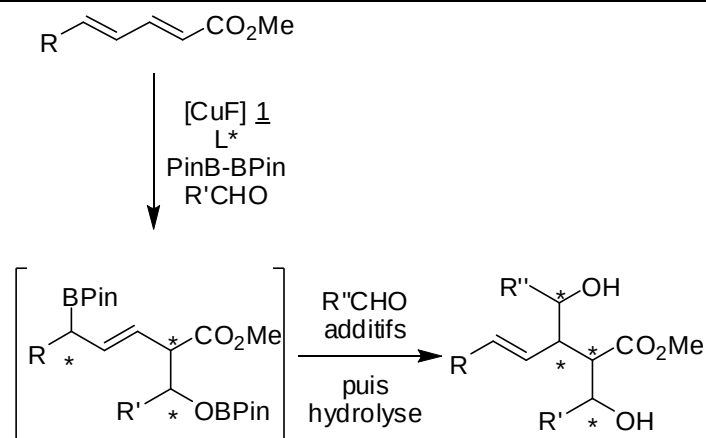
Conclusions générales et perspectives

rapportées.^{149, 150} Toutefois, il reste beaucoup de travail pour développer et valoriser cette méthodologie.

Une voie de recherche importante serait le développement d'une méthode aisée d'isolement des composés borylés. La purification sur gel de silice n'est pas possible à cause de la dégradation du produit et la précipitation du sel de trifluoroborate n'est pas suffisamment fiable. Il serait par conséquent utile de s'intéresser à la synthèse de boronates « MIDA ». Ils sont stables et purifiables par chromatographie, et leur réactivité est semblable à celle des esters boroniques.



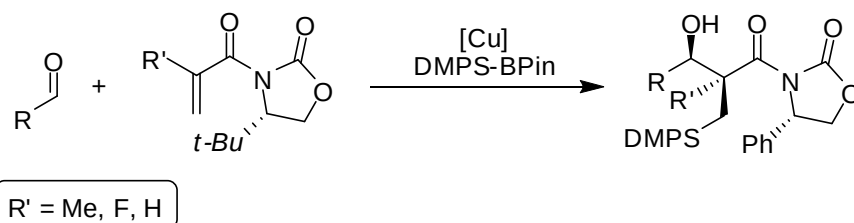
Une autre voie de recherche importante pourrait être la synthèse d'esters boroniques allyliques. Ces composés sont très utiles puisqu'ils permettent la création de liaisons carbone-carbone. Dans notre cas, il serait possible de les synthétiser en utilisant des systèmes conjugués, comme par exemple les sorbates. Une réaction tandem dont la régio- et la stéréochimie sont contrôlées aboutit à la création d'un boronate allylique fonctionnalisé. En utilisant une méthodologie développée dans le laboratoire du Professeur Shibasaki, ce composé pourrait, en outre, donner lieu à l'allylation d'un second aldéhyde, différent du premier en utilisant le même catalyseur au cuivre.¹⁵¹



D'autres stratégies mériteraient d'être explorées, comme par exemple la synthèse de composés biologiquement actifs. Les esters boroniques peuvent facilement être oxydés en alcool correspondant avec conservation de la stéréochimie et des composés polyhydroxylés pourraient ainsi être obtenus. Ces motifs ne sont pas sans rappeler les chaînes polyols de nombreux composés naturels, ou encore les motifs glucidiques.

Les réactions tandems basées sur l'addition de silicium nécessitent un développement en ce qui concerne les acyloxazolidinones. Il faudrait d'abord vérifier si l'utilisation de la *tert*iobutyloxazolidinone est généralisable à d'autres types de partenaires et si de hauts degrés de diastéréosélection sont obtenus de manière routinière. D'abord, il faudra se concentrer sur les dérivés méthacryloyles et tester différents aldéhydes afin de vérifier la généralisation sur les substrats.

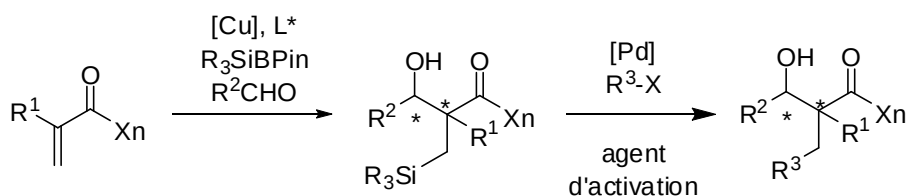
Conclusions générales et perspectives



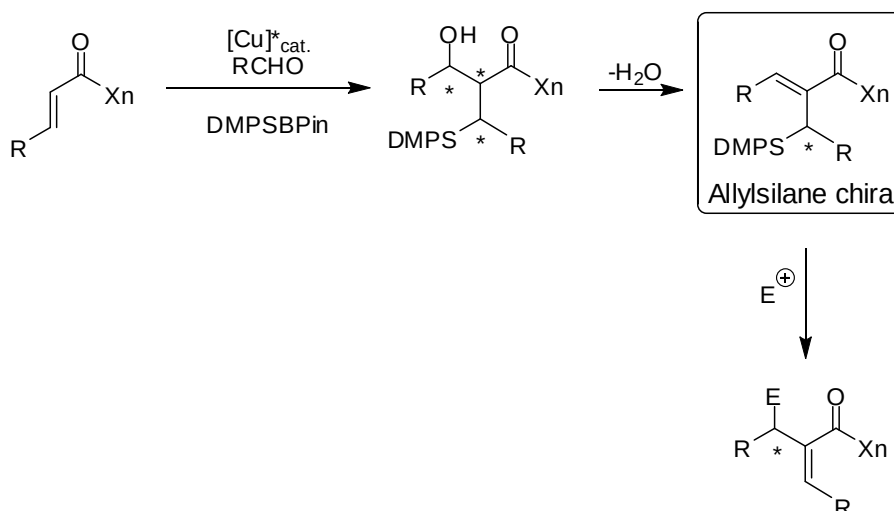
Si les sélectivités sont bonnes, il serait utile de valoriser la méthodologie avec la synthèse de produits naturels.

Ensuite, il faudrait tester cet auxiliaire chiral avec les dérivés fluorés et acryloyles. Si les composés fluorés donnent de hautes sélectivités de manière généralisable, il serait à nouveau important d'appliquer la méthodologie à l'élaboration de composés biologiquement actifs.

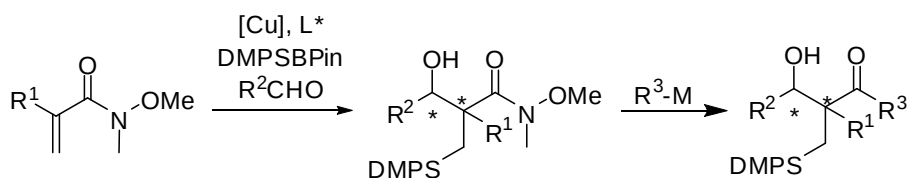
Une partie de la recherche devra se concentrer aussi sur la conversion du groupement silylé en groupements plus utiles d'un point de vue synthèse car peu de composés naturels présentent ce type de fonction. Nous avons montré que l'oxydation de Fleming permet d'oxyder le groupement silylé en alcool en une étape. Cependant, il serait plus intéressant de s'orienter vers la création de liaisons carbone-carbones. Une méthode très attractive est la réaction de Hiyama qui est la variante silicium du couplage de Suzuki.¹⁵² Il s'agit d'une réaction catalysée par du palladium entre un composé silylé activé et un électrophile. Il est toutefois nécessaire que le silicium soit activé par un hétéroatome afin que cette réaction fonctionne. Cela aboutirait à des composés fonctionnalisés de stéréochimie contrôlée en peu d'étapes et à partir de substrats simples.



L'application de cet auxiliaire aux dérivés β -substitués donnerait accès à des composés silylés α -chiraux en vue, notamment, de synthétiser des allylsilanes chiraux. Ces composés présentent l'avantage de réagir avec les électrophiles avec un transfert de chiralité.

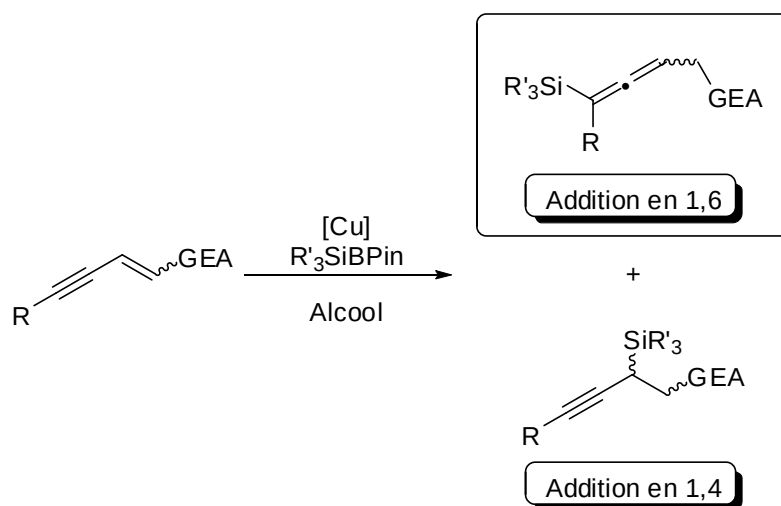


Une autre voie, plus performante encore pour obtenir des composés de stéréochimie contrôlée, consisterait à procéder à la réaction par catalyse énantiosélective. De cette manière, les étapes d'accrochage et de décrochage de l'auxiliaire chiral seraient évitées et il en résulterait un gain de temps et de travail non négligeable. L'utilisation d'acrylamide de Weinreb permettrait en outre une conversion plus facile du groupement électroattracteur en de nombreuses fonctions.



Conclusions générales et perspectives

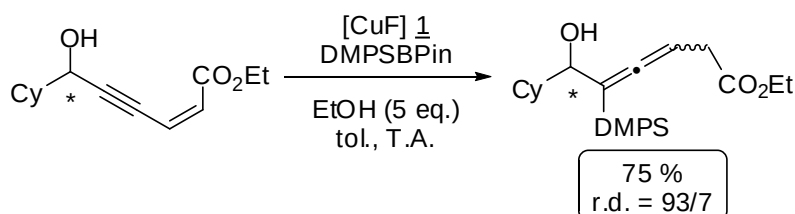
Par ailleurs, l'utilisation d'autres types d'accepteurs de Michael devrait être explorée. Les énynes activées sont étudiées par le docteur Julien PETRIGNET et Thomas HERMANT dans le cadre de sa thèse de doctorat. Ces substrats aboutissent à des allènes silylés chiraux dont le contrôle de la configuration absolue représente un exploit en catalyse énantiosélective. Ces réactions sont, pour le moment, étudiées en addition conjuguée simple, et le développement de réactions tandems sera poursuivi dans un temps ultérieur. Un travail important a déjà été réalisé en vue de contrôler la régiosélectivité de l'addition en 1,4 ou en 1,6.



Des calculs réalisés par le docteur Raphaël ROBIETTE ont en outre permis de rationaliser le mécanisme réactionnel et de prédire certains résultats expérimentaux.

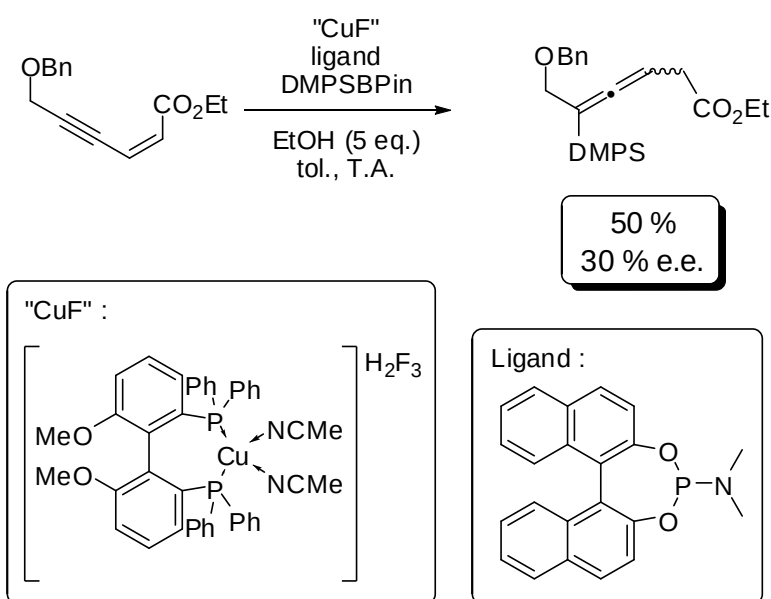
Afin de contrôler la configuration absolue de l'allène, deux stratégies ont été adoptées : la réaction diastéréosélective et la catalyse énantiosélective.

Les réactions diastéréosélectives fonctionnent admirablement bien : d'excellents rendements sont obtenus et la régiosélectivité de l'addition est totale.



Après optimisation des conditions réactionnelles, un rapport diastéréoisomérique jusque 93/7 a été mesuré avec le substrat décrit ci-dessus. Toutefois, la réaction est encore trop spécifique de ce substrat. Le travail se concentre actuellement sur la généralisation de la méthodologie.

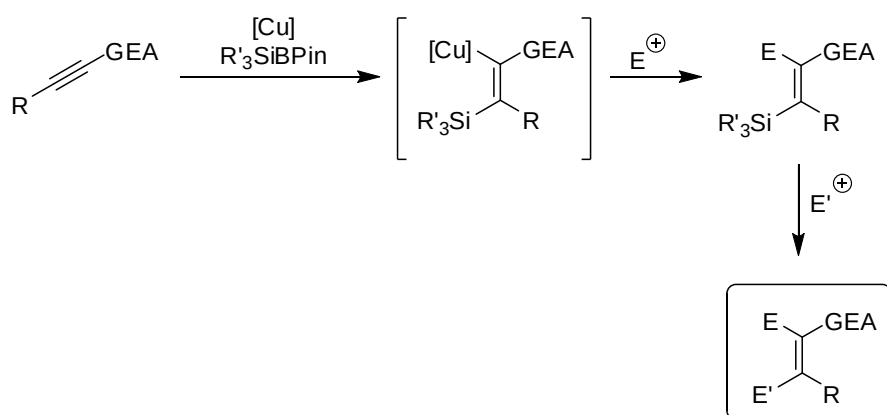
Les réactions énantiosélectives fonctionnent très bien en termes d'activité et de régiosélectivité. Les premiers excès énantiomériques ont été obtenus et bien qu'ils affichent encore des valeurs modestes, ces résultats sont très encourageants.



L'optimisation des conditions et le criblage de ligands chiraux sont actuellement en cours.

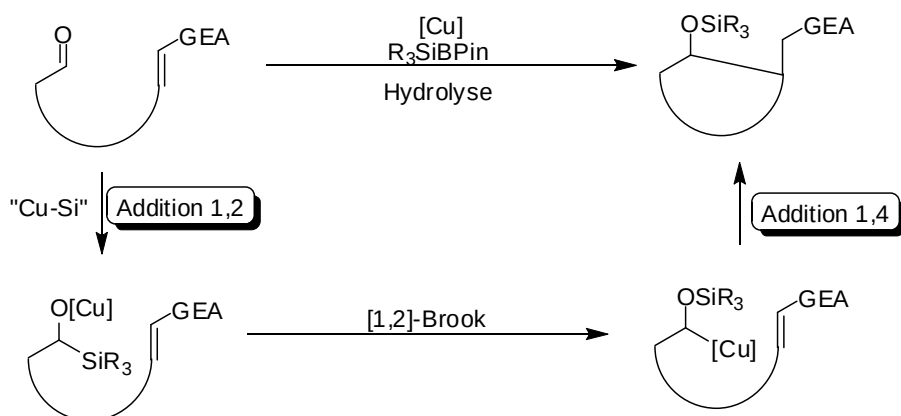
Conclusions générales et perspectives

Une autre piste pourrait être l'utilisation d'alcynes activés. Dans ce cas, des vinylsilanes seraient obtenus et il est vraisemblable que la stéréochimie de la double liaison obtenue soit contrôlée. En outre, ces composés réagissent de manière stéréosélective avec les électrophiles et cela reviendrait à additionner formellement deux électrophiles sur un alcyne de manière régio- et stéréocontrôlée.



Le degré de fonctionnalisation des adduits obtenus et le champ d'application de la méthodologie seraient ainsi encore plus vastes.

Une voie de recherche intéressante serait d'inverser la chimiosélectivité de la réaction tandem. Jusqu'ici, le silicium est additionné sur l'accepteur de Michael, puis le nucléophile intermédiaire sur un aldéhyde. Une nouvelle stratégie serait d'additionner le groupement silylé sur l'aldéhyde, puis l'alcoolate de cuivre intermédiaire subirait un réarrangement de Brook et le nouveau nucléophile serait additionné sur l'accepteur de Michael.



Cette inversion de chimiosélectivité pourrait être induite par le ligand car la réactivité des complexes de cuivre en est très dépendante. De cette manière, de nouveaux types de motifs sont obtenus, entraînant une diversification plus poussée de la méthodologie.

Les possibilités de ce type de systèmes catalytiques sont très nombreuses et en faire une liste exhaustive se révélerait impossible. Les réactions tandems basées sur d'autres types de nucléophiles, d'électrophiles, d'accepteurs de Michael, mais aussi de métaux ou encore de types de réactions mises en jeu pourraient aussi faire partie des futures recherches dans ce domaine.

Experimental part

I. Generalities

I.1. Apparatus and analyses

Nuclear magnetic resonance spectra (NMR) of proton (^1H) and carbon (^{13}C) were recorded on Bruker-250, Bruker-300 and Bruker-500 spectrometer. Nuclear magnetic resonance spectra of fluor (^{19}F) and phosphor (^{31}P) were recorded on Bruker-300 spectrometer. Tetramethylsilane was used as internal standard for ^1H and ^{13}C . Phosphoric acid (85 % solution in water) was used as an external standard for ^{31}P and trichlorofluoromethane (CFCl_3) as internal standard for ^{19}F . Chemical shift are given in part per million (ppm), and multiplicity given as follow: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m) and broad (b). Coupling constant J are given in Hertz (Hz)

Gas chromatography analyses were recorded on a ThermoFinnigan Trace GC apparatus with a CHIRALSIL-DEX CB (25m, 0,25 mm, 25 μm) column.

Mass analyses were performed at Université Catholique de Louvain in the laboratory of Pr J.-L. Habib-Jiwan. Mass spectra were obtained using a ThermoFinnigan LCQ Quantum spectrometer for electrospray ionization (ESI) and atmospheric pressure chemical ionization (APCI) or using a FinniganMat TSQ7000 for chemical ionization (CI).

High resolution mass spectrometry (HMRS) was performed by Dr. Lisa D. Harris at the Mass Spectrometry Facility of the University College of London.

Infrared spectra (IR) were recorded on a Shimadzu FTIR-8400S spectrometer. Wave numbers are given in cm^{-1} .

Experimental part : Chapitre 2 : Les réactions tandems réduction conjuguées-aldols catalysées par des complexes cuivre-phosphores

$[\alpha]_D^{25}$ were recorded on a Perkin-Elmer 241 MC polarimeter, and concentration are given in g / mL.

I.2. Solvents and reagents

Solvents are of analytical grade or distilled before use:

Toluene was distilled on sodium under an argon atmosphere. Diethyl ether and THF were distilled on sodium/benzophenon under an argon atmosphere. Acetonitrile, benzene and triethylamine were distilled on CaH_2 under an argon atmosphere. Pyridine was distilled on KOH. Chloroform was distilled on P_2O_5 .

Solvents used for work-up were of technical grade. Commercial reagents were purchased by Acros, Sigma-Adrich, ABCR, TCI or Apolo scientific and used as received unless stated otherwise.

JOSIPHOS, WALPHOS, MANDYPHOS and TANIAPHOS families ligands and MeO-BIPHEP ligands were gracefully provided respectively by SOLVIAS and Hoffmann-LaRoche.

I.3. Purifications

Flash column chromatographies were performed on ROCC 60 (40-63 μm) silica gel. Solvents used are of technical grade.

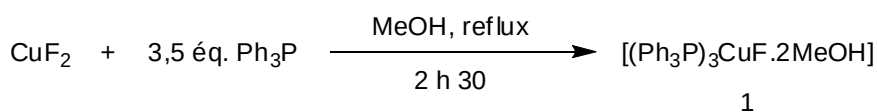
Thin layer chromatographies (TLC) were done on commercially available MERCK 5179, 250 mesh with fluorescent indicator 60 PF254, and revealed under UV at 254 nm and with a solution of *para*-anisaldehyde in ethanol (10 % w/v) or a basic solution of KMnO_4 .

II. Chapitre 2 : Les réactions tandems réduction conjuguée-aldols catalysées par des complexes cuivre-phosphores

II.1. Syntheses of complexes

II.1.1. Procedure for the synthesis of copper complexe $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{CuF}.2\text{MeOH}]$ 1

A modified procedure from literature was used.¹⁰¹



A 200 mL flask was loaded with triphenylphosphine (9.18 g, 35.0 mmol, 3.5 eq.), copper (II) fluoride (1.03 g, 10.0 mmol, 1 eq.) and wet methanol (100 mL). The mixture was heated to reflux during 2 h 30. The solution was filtered and half of the solvent was removed under reduced pressure. A white solid cristallised after a night at 4 °C. The crystals were filtered and a second harvest of complex was obtained after reduction of the solvent to 20 mL.

II.1.1.1. $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{CuF}.2\text{MeOH}]$ 1

$[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{CuF}.2\text{MeOH}]$

$\text{C}_{56}\text{H}_{53}\text{CuFO}_2\text{P}_3$

M.W.: 933.50

Yield = 70 %

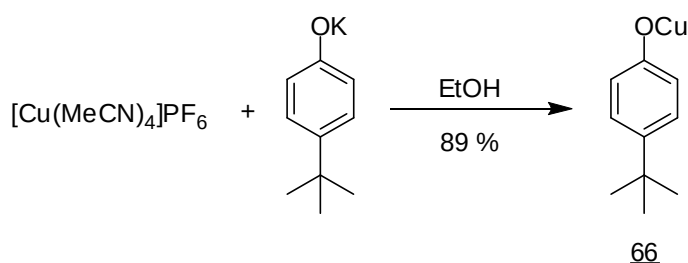
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 3.44 (s, 6 H, CH_3), 7.30 (m, 45 H, *Ph*).

Experimental part : Chapitre 2 : Les réactions tandems réduction conjuguées-aldols catalysées par des complexes cuivre-phosphores

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 50.8 (s, CH_3), 128.6 (d, $J = 10.5$ Hz, CHar), 129.5 (s, CHAr), 134.1 (d, $J = 18.7$ Hz, CHar), 136.2 (d, $J = 5.8$ Hz, Car).

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) : δ -3.55.

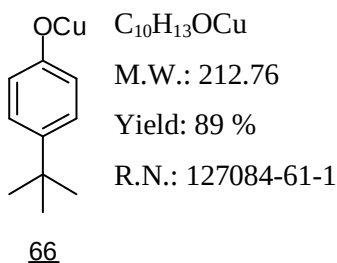
II.1.2. Synthesis of 4-tert-butylphénoxycopper 66



Potassium phenoxide was prepared by mixing phenol (1 eq.) and *t*-BuOK (1 eq.) in THF (5 mL/mmol). After 10 min the solvent was removed *in vacuo* affording the potassium phenoxide in quantitative yield.

A Shlenck is loaded with $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ (0.372 g, 1 mmol, 1 eq.) and potassium phenoxide (0.188 g, 1 mmol, 1 eq.). The oxygen was removed and replaced by argon and degassed dry ethanol (5 mL) was added. The solid is filtered under argon, washed with ethanol and dried *in vacuo* yielding a yellow solid that must be handled and stored in a glovebox.

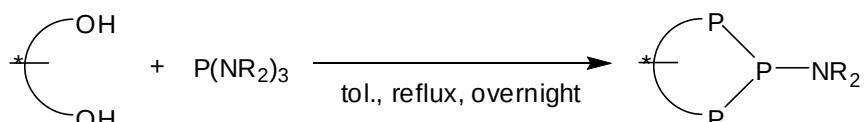
II.1.2.1. 4-tert-butylphénoxycopper 66



II.2. Syntheses of ligands

II.2.1. General procedure for the syntheses of phopshoramidites 67, 68 and 69

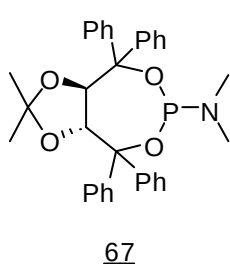
A modified procedure from the literature was used.¹⁵³



A flask under argon loaded with diol (3 mmol, 1 eq.) hexaalkylphosphoramidite (4.5 mmol, 1.5 eq.) and dry toluene (20 mL) is heated to reflux overnight. Then, the solvent is removed under reduced pressure and the product purified.

II.2.1.1. (2,2-Dimethyl-4,4,8,8-tetraphenyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-e][1,3,2]dioxaphosphepin-6-yl)-dimethyl-amine 67

This compound was prepared using the general procedure II.2.1. The product is purified by washing the solid with ether (3 x 5 mL).



67

$C_{33}H_{34}NO_4P$

M.W.: 539.60

Yield: 90 %

R.N. = 410546-40-6

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.33 (s, 3 H, CH_3C),

1.26 (s, 3 H, CH_3C), 2.72 (d, J = 10.6 Hz, 6 H,

$N(CH_3)_2$), 4.80 (d, J = 8.5 Hz, CH), 5.17 (dd, J = 8.5 & 3.1 Hz, 1 H, CH),

7.20-7.80 (m, 20 H, CHar.).

Experimental part : Chapitre 2 : Les réactions tandems réduction conjuguées-aldols catalysées par des complexes cuivre-phosphores

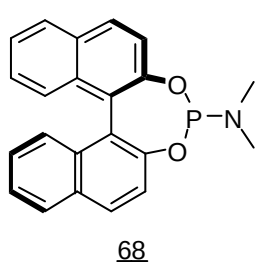
^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) : 139.3 PPM.

Spectral data are identical to those reported in the literature.¹⁵⁴

II.2.1.2. (R)-N,N-dimethyldinaphtho[1,3,2]dioxaphosphepin-4-amine 68

This compound was prepared using the general procedure II.2.1. The product is purified by chromatography on silica gel with a toluene/AcOEt (70/30) as eluent.

N.B.: The poor yield is due to a degradation of the product during the purification



$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{P}$

M.W.: 359.36

Yield: 26 %

R.N.: 45967-22-8

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.53 (d, $J = 9.1$ Hz, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 7.20-7.50 (m, 8 H, CHar.), 7.87-7.97

(m, 4 H, CHar.).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) : 149.4.

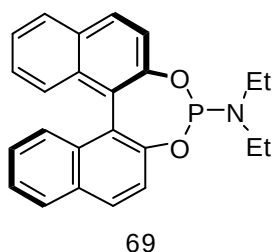
Spectral data are identical to those reported in the literature.¹⁵³

II.2.1.3. (R)-N,N-diethyldinaphtho[1,3,2]dioxaphosphepin-4-amine 69

This compound was prepared using the general procedure II.2.1. The product is purified by washing the solid with ether (3 x 5 mL).

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{P}$

M.W.: 387.41



Yield: 88 %

R.N.: 252288-04-3

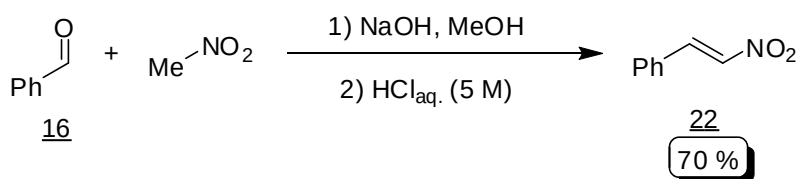
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 6 H, CH_3), 2.75-3.10 (m, 4 H, CH_2), 7.20-7.60 (m, 8 H, CHar.), 7.87-7.97 (m, 4 H, CHar.).

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) : 150.4.

Spectral data are identical to those reported in the literature.¹⁵⁵

II.3. Syntheses of substrates

II.3.1. Synthesis of nitrostyrene **22**

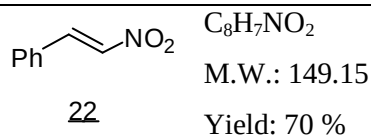


A modified procedure from literature was used.¹⁰⁴

A 50 mL three-necked round bottom flask with a thermometer and an addition funnel was loaded with benzaldehyde (5.1 mL, 50 mmol, 1 eq.), nitromethane (2.7 mL, 50 mmol, 1 eq.) and methanol (10 mL). The addition funnel was loaded with a NaOH solution (2.10 g, 52.5 mmol, 1.05 eq.) in a few mL of water. The temperature is kept at 0 °C during the addition over 30 min. A concentrated aqueous solution of hydrogen chloride (36 %, 10 mL, 325 mmol, 6.5 eq.) is diluted with water (15 mL). The mixture is added to this solution and the yellow solid is filtered and washed with water. Nitrostyrene is finally recrystallised from hot ethanol.

II.3.1.1. Nitrostyrene **22**

Experimental part : Chapitre 2 : Les réactions tandems réduction conjuguées-aldols catalysées par des complexes cuivre-phosphores



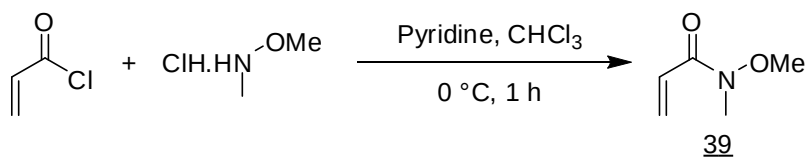
R.N.: 5153-67-3

^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.40-7.60 (m, 6 H, $CH_{ar.}$ + $PhCH$), 8.03 (d, J = 13.8 Hz, 1 H, $CHNO_2$)

Spectral data are identical to those reported in the publication.¹⁰⁴

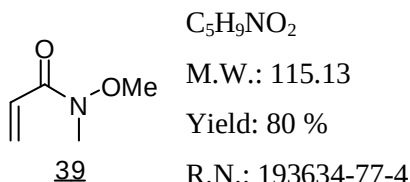
II.3.2. Synthesis of Weinreb acrylamide **39**

This compound was synthesized using a modified procedure of the literature.¹⁰⁵



The hydroxylamine hydrochloride was dried over P_2O_5 prior use.

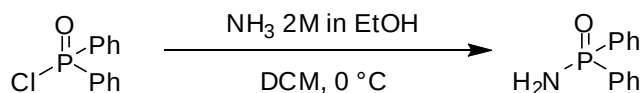
A flame-dried flask was loaded with *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.95 g, 20 mmol, 1 eq.). The flask was placed in an ice bath, and dry chloroform (45 mL) was added, followed by acryloyl chloride (1.6 mL, 20 mmol, 1 eq.). A solution of dry pyridine (3.5 mL, 44 mmol, 2.2 eq.) in $CHCl_3$ (16.5 mL) was then added dropwise. The mixture was removed from the bath, and the solution was stirred at room temperature during one hour. The reaction was quenched with brine (170 mL), and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with a DCM/ether mixture (1/1, 3 x 50 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and the product was isolated as a transparent liquid by fractioned distillation under reduced pressure.

II.3.2.1. N-methoxy-N-methylacrylamide 39

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ 3.25 (s, 3 H, NCH₃), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 5.75 (dd, J = 10.3 & 2.0 Hz, 1 H, *cis* =CH₂), 6.43 (dd, J = 17.0 & 2.0 Hz, *trans* =CH₂), 6.73 (dd, J = 17.0 & 10.3 Hz, =CH).

Spectral data are identical to those reported in the publication.¹⁰⁵

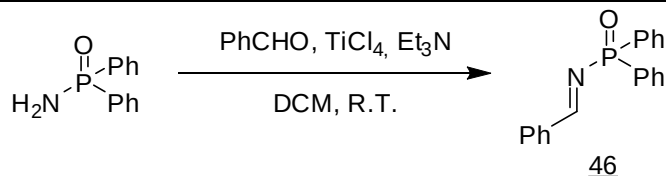
II.3.3. Synthesis of N-benzylidene-*P,P*-diphenylphosphinic amide 46



This compound was synthesized using a modified procedure of the literature.¹⁰⁷

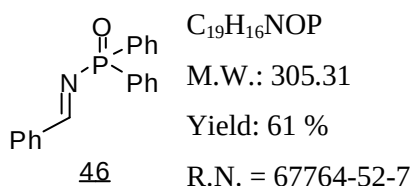
A solution of phosphinoyl chloride (2.85 mL, 15 mmol, 1 eq.) in DCM (10 mL) is added dropwise in an ammonia solution (2 M in EtOH, 30 mL, 60 mmol, 4 eq.) in DCM (15 mL). When the addition is completed the suspension is filtered and the solvent is removed under reduced pressure. The solid is dissolved in CHCl₃ (70 mL) and the mixture is washed with a saturated aqueous K₂CO₃ solution (2 x 10 mL) and water (10 mL). The organic phase is dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure, giving the phosphinic amide as a white solid in 87 % yield.

Experimental part : Chapitre 2 : Les réactions tandems réduction conjuguées-aldols catalysées par des complexes cuivre-phosphores



The phosphinic amide (1.62 g, 7.5 mmol, 1 eq.) is dissolved in DCM (30 mL). Benzaldehyde (760 μ L, 7.5 mmol, 1 eq.) and triethylamine (3.1 mL, 22.5 mmol, 3 eq.) are added, followed by a TiCl_4 solution (1 M in DCM, 4.5 mL, 4.5 mmol, 0.6 eq.). The solution is filtered on celite and the solvent is removed under reduced pressure. The resulting solid is diluted with ether, filtered, concentrated *in vacuo* to afford **46** as a white solid.

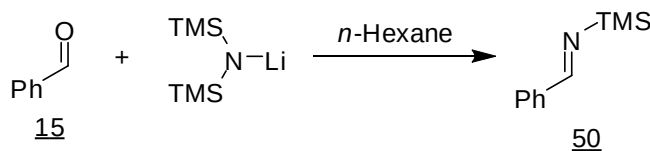
II.3.3.1. N-benzylidene-P,P-diphenylphosphinic amide **46**



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.45-7.51 (m, 9 H, CHar.), 7.90-8.04 (m, 6 H, CHar.), 9.32 (d, $J = 30.1$ Hz, 1 H, N=CH).

Spectral data are identical to those reported in the publication.¹⁰⁷

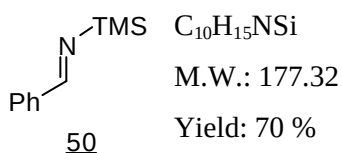
II.3.4. Synthesis of methyl benzylidenecarbamate **49**



This compound was synthesized using a modified procedure of the literature.¹⁰⁸

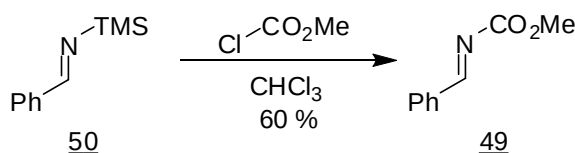
A flame-dried flask is placed under an argon atmosphere in an ice bath. Hexamethyldisilazane (5.1 mL, 24 mmol, 1.2 eq.) is added followed by butyllithium (2.5 M in hexane, 8.8 mL, 22 mmol, 1.1 eq.) dropwise. When the addition is finished, benzaldehyde (2 mL, 20 mmol, 1 eq.) is added dropwise at 0 °C. After one hour, the desired product is isolated as a yellow oil by fractioned distillation.

II.3.4.1. N-benzylidene—trimethylsilylamine 50



R.N.: 17599-61-0

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.26 (s, 9 H, CH_3Si), 7.40-7.44 (m, 3 H, CHar.), 7.78-7.82 (m, 2 H, CHar.), 8.97 (s, 1 H, N=CH).



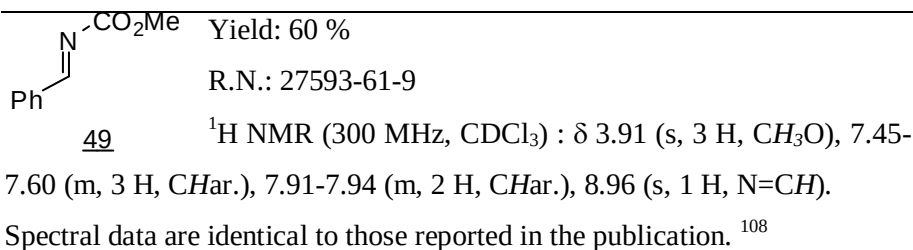
Imine 50 (2 mL, 10 mmol, 1 eq.) is dissolved in chloroform (15 mL) and the flask is placed in an ice bath. Methyl chloroformate (770 μL , 10 mmol, 1 eq.) in CHCl_3 (25 mL) is added dropwise. The mixture is heated at 80 °C during 3 h, and then the product is isolated as a transparent oil by fractioned distillation.

II.3.4.2. Methyl N-benzylidenecarbamate 49

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$

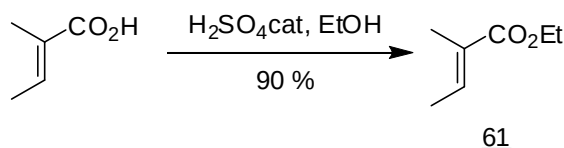
M.W.: 163.17

Experimental part : Chapitre 2 : Les réactions tandems réduction conjuguées-aldols catalysées par des complexes cuivre-phosphores



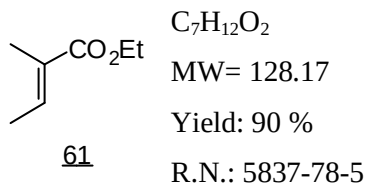
II.3.5. Synthesis of ethyl 2,3-dimethylacrylate **61**

A modified procedure of the literature was used.¹⁰⁹



Tiglic acid (1 g, 10 mmol, 1 eq.) was dissolved in EtOH (20 mL). A drop of H₂SO₄ was added, and the mixture was heated to reflux during 4 h. Then the solvent was removed at atmospheric pressure. The residue is cooled to room temperature and taken in DCM (20 mL). The mixture was washed with a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ (20 mL), and the aqueous phase was extracted with DCM (10 mL). The combined organic phases are washed with brine (10 mL), dried on MgSO₄, filtered, concentrated *in vacuo* and the product is purified by fractioned distillation.

II.3.5.1. Ethyl 2,3-dimethylacrylate **61**



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 1.29 (t, J = 6.5 Hz, 3 H, CH_3CH_2), 1.79 (d, J = 8 Hz, 3 H, CH_3CH), 1.83 (s, 3 H, CH_3C), 4.18 (q, J = 6.5 Hz, 2 H, CH_3CH_2), 6.86 (q, J = 8 Hz, 1 H, CH_3CH).

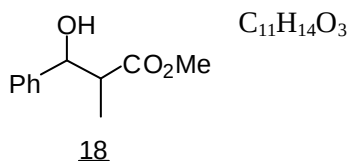
Spectral data are identical to those reported in the literature.¹⁵⁶

II.4. General procedure for reduction-aldolisation tandem reactions

A flame-dried round bottom flask was loaded with $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{CuF.2MeOH}]$ (9.3 mg, 0.01 mmol, 0.01 eq.) and (*rac*)-BINAP (6.2 mg, 0.01 mmol, 0.01 eq.). The system was closed and after 3 vacuum/argon cycles, the freshly distilled solvent (5 mL) was added by syringe. After dissolution of the solids, the silane (1.2 mmol, 1.2 eq.) was added and the colour changed from yellow to red. The Michael acceptor (1 mmol, 1 eq.) and the electrophile (1 mmol, 1 eq.) are added simultaneously and a noticeable heat evolution followed. One hour later, the reaction was quenched with an aqueous solution of hydrogen chloride (1 M, 5 mL). The mixture is vigorously stirred during 30 minutes and the phases are separated. The aqueous phase is extracted with ether (3 x 5 mL) and the combined organic phases are washed with an aqueous NaHCO_3 solution (1 M, 5 mL) and brine (5 mL). The organic phase is dried on MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Finally, the product is purified by chromatography on silica gel.

II.4.1.1. Methyl 3-hydroxy-2-methyl-3-phenylpropanoate 18

This compound was obtained using the general procedure II.4. An oil is obtained after purification by chromatography using a cyclohexane/ AcOEt (80/20) elution system.



Experimental part : Chapitre 2 : Les réactions tandems réduction conjuguées-aldols catalysées par des complexes cuivre-phosphores

M.W.: 194.23

Yield: 62 %

R.N.: 34880-62-1

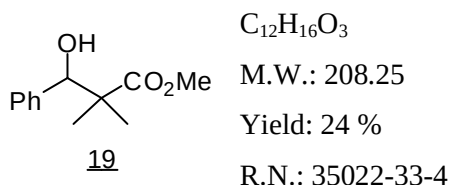
Syn : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3CH), 2.80 (m, 1 H, CH_3CH), 2.94 (bs, 1 H, OH), 3.67 (s, 3 H, OCH_3), 5.10 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, PhCH), 7.26-7.35 (m, 5 H, Ph).

Anti : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3CH), 2.80 (m, 1 H, CH_3CH), 3.00 (s, 1 H, OH), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 4.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, PhCH), 7.26-7.35 (m, 5 H, Ph).

Spectral data are identical to those reported in the literature.⁶²

II.4.1.2. Methyl 3-hydroxy-2,2-dimethyl-3-phenylpropanoate 19

This compound was obtained using the general procedure II.4. An oil is obtained after purification by chromatography using a cyclohexane/AcOEt (80/20) elution system.



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ 1.18 (s, 3 H, CH_3C), 1.23 (s, 3 H, CH_3C), 3.72 (s, 3 H, OMe), 4.90 (s, 1 H, PhCH), 7.30-7.40 (m, 5 H, CHar.)

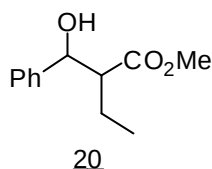
Spectral data are identical to those reported in the literature.¹⁵⁷

II.4.1.3. Methyl 3-hydroxy-2-ethyl-3-phenylpropanoate 20

This compound was obtained using the general procedure II.4. An oil is obtained after purification by chromatography using a cyclohexane/AcOEt (80/20) elution system.

$C_{12}H_{16}O_3$

M.W.: 208.25



Yield: 19 %

R.N.: 79868-63-6

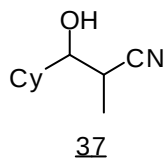
Mixture of diastereoisomers

^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.84 (q, J = 7.5 Hz, 3 H, CH_3CH_2), 1.60-1.75 (m, 2 H, CH_3CH_2), 2.60-2.70 (m, 1 H, $CHCO_2Me$), 2.91 (bs, 1 H, OH), [3.58 (s, 1.8 H, OMe), 3.70 (s, 1.2 H, OMe)], [4.77 (d, J = 8.3 Hz, 0.4 H, PhCH), 4.92 (d, J = 5.9 Hz, 0.6 H, PhCH)], 7.30-7.40 (m, 5 H, CHar.)

Spectral data are identical to those reported in the literature.¹⁵⁸

II.4.1.4. 3-cyclohexyl-3-hydroxy-2-methylpropanenitrile 37

This compound was obtained using the general procedure II.4. An oil is obtained after purification by chromatography using a cyclohexane/AcOEt (80/20) elution system.



$C_{10}H_{17}NO$

M.W.: 167.25

Yield: 80 %

R.N.: 920739-08-8

Syn/anti : 3/1

Experimental part : Chapitre 2 : Les réactions tandems réduction conjuguées-aldols catalysées par des complexes cuivre-phosphores

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 1.00-2.00 (m, 14 H, CHcy. & CH_3), 2.75-2.82 (m, 0.25 H, CHCN), 2.83-2.90 (m, 0.75 H, CHCN), 3.25 (dd, $J = 7.6$ & 3.9 Hz, 0.75 H, CHOH syn), 3.53 (t, $J = 5.8$ Hz, 0.25 H, CHOH anti).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 13.1 (CH_3 , *anti*), 15.5 (CH_3 , *syn*), 25.8 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 25.9 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 26.0 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 26.2 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 26.3 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 26.3 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 27.1 ($\text{CH}_2\text{cy.}$, *anti*), 28.3 ($\text{CH}_2\text{cy.}$, *syn*), 29.4 ($\text{CH}_2\text{cy.}$, *syn*), 29.5 (CHCN , *anti*), 29.8 ($\text{CH}_2\text{cy.}$, *anti*), 30.2 (CHCN , *syn*), 40.5 (CHcy. , *anti*), 41.9 (CHcy. , *syn*), 76.3 (CHOH), 121.1 (CN , *syn*), 122.1 (CN , *anti*)

LRMS (APCI) (M/Z) : 168,1 (100 %) ; 150,1 (65 %)

Chiral GC : oven 140 °C, flow = 1,2 mL/min. Retention time (R_t) = 21.3 min (*syn.*), 23.9 min (1st enantiomer of *anti*) and 24.5 min (2nd enantiomer of *anti*).

II.4.1.5. 3-hydroxy-2-methyl-3-phenylpropanenitrile

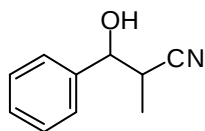
38

This compound was obtained using the general procedure II.4. An oil is obtained after purification by chromatography using a cyclohexane/AcOEt (80/20) elution system.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$

M.W.: 161.20

Yield: 59 %



R.N.: 99059-93-5

Mixture of diastereoisomers (1/1)

38

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.24 (d, $J = 5.9$ Hz, 1.5 H, CH_3), 1.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 1.5 H, CH_3), 2.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 0.5 H, OH), 2.47 (d, $J = 2.9$ Hz, 0.5 H, OH), 2.85-3.10 (m, 1 H, CHCN), 4.72 (dd, $J = 2.5$ & 5.9 Hz, 0.5 H, CHOH), 4.82 (dd, $J = 6.0$ & 1.9 Hz, 0.5 H, CHOH), 7.30-7.45 (m, 5 H, CHar.)

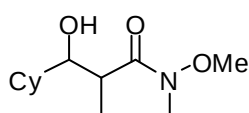
General procedure for tandem reduction aldol tandem reactions

Spectral data are identical to those reported in the literature.¹⁵⁹

Chiral GC : oven 140 °C, flow = 1.2 mL/min. Rt = 11.0 min (1st enantiomer of maj. dia.), 11.6 min (2nd enantiomer of major dia.), 13.3 min (1st enantiomer of minor dia.) and 13.6 min (2nd enantiomer of minor dia.).

II.4.1.6. 3-cyclohexyl-3-hydroxy-N-methoxy-N,2-dimethylpropanamide **40**

This compound was obtained using the general procedure II.4. An oil is obtained after purification by chromatography using a cyclohexane/AcOEt (75/25) elution system.



40

C₁₂H₂₃NO₃

M.W.: 229.32

Yield: 85 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.8-2.15 (m, 14 H, CHcy. & CH₃CH), 3.10-3.18 (m, 1 H, CH₃CH), 3.19 (s, 3 H, CH₃N), 3.50 (dd, *J* = 8.5 & 1.8 Hz, 1 H, CHOH), 3.69 (s, 3 H, CH₃O).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 9.9 (CH₃CH), 25.9 (CH₂cy), 26.1 (CH₂cy), 26.5 (CH₂cy), 28.9 (CH₂cy), 29.7 (CH₂cy), 32.0 (CH₃N), 35.2 (CHcy), 39.8 (CH₃CH), 61.6 (CHOH), 179.0 (C(O)N).

LRMS (CI) (*m/z*) : 230.5 (80 %), 212.4 (20 %), 152.3 (100 %)

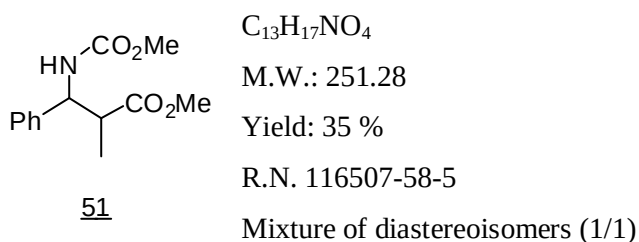
I.R. (film, cm⁻¹): 3454, 2923, 2850, 1633, 1448, 1419, 1384, 1178, 1110, 989

Chiral GC : oven 145 °C, flow = 1.2 mL/min. Rt = 26.1 min (1st enantiomer of *anti*), 26.8 min (2nd enantiomer of *anti*), 28.4 min (1st enantiomer of *syn*) and 29.1 (2nd enantiomer of *syn*)

Experimental part : Chapitre 2 : Les réactions tandems réduction conjuguées-aldols catalysées par des complexes cuivre-phosphores

II.4.1.7. methyl 3-(methoxycarbonylamino)-2-methyl-3-phenylpropanoate 51

This compound was obtained using the general procedure II.4. An oil is obtained after purification by chromatography using a cyclohexane/AcOEt (75/25) elution system.



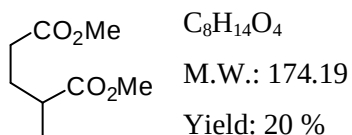
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.16 (d, $J = 5.9$ Hz, 1.5 H, CH_3CH), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5 H, CH_3CH), 2.90-2.98 (m, 1 H, CH_3CH), 3.56 (s, 3 H, OCH_3), 3.64 (s, 3 H, CH_3O), 4.86 (bt, 0.5 H, $PhCH$), 4.98 (bt, 0.5 H, $PhCH$), 5.69 (bd, 0.5 H, NH), 6.10 (bd, 0.5 H, NH), 7.20-7.32 (m, 5 H, $CHar.$)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 13.3 (CH_3CH), 15.7 (CH_3CH), 45.1 (CH_3CH), 45.2 (CH_3CH), 51.9 (OCH_3), 52.3 (OCH_3), 57.2 ($PhCH$), 57.4 ($PhCH$), 126.3 ($CHar.$), 126.8 ($CHar.$), 127.6 ($CHar.$), 127.8 ($CHar.$), 128.6 ($CHar.$), 128.7 ($CHar.$), 139.8 ($Car.$), 140.8 ($Car.$), 156.4 ($NC(O)O$), 156.7 ($NC(O)O$), 174.2 ($C(O)O$), 175.4 ($C(O)O$).

Spectral data are identical to those reported in the literature.¹⁶⁰

II.4.1.8. Dimethyl 2-methylpentanedioate 54

This compound was obtained using the general procedure II.4. A yellow oil was isolated after a fractioned distillation



R.N.: 10171-92-3

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, CH_3CH), 1.74-1.82 (m, 1 H, CH_2CH), 1.94-2.01 (m, 1 H, CH_2CH), 2.30-2.35 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.45-2.52 (m, 1 H, CH_3CH), 3.65 (s, 3 H, CH_3O), 3.67 (s, 3 H, CH_3O).

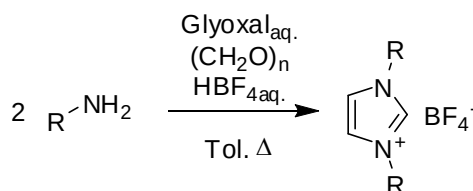
Spectral data are identical to those reported in the literature.¹⁵⁶

III. Chapitre 3 : Les réactions d'aldolisations réductrices basées sur des complexes cuivre-diaminocarbènes

III.1. Syntheses of ligands precursors

III.1.1. One step synthesis of imidazoium salts

A modified procedure from the literature was used.¹¹³

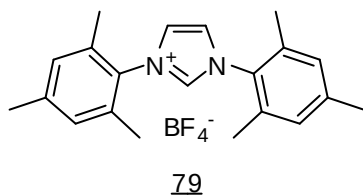


Paraformaldehyde (617 mg, 30 mmol, 1 eq.) was suspended in toluene (30 mL). The first equivalent of amine (30 mmol, 1 eq.) is added dropwise and the flask is placed in an ice bath. The second equivalent of amine (30 mmol, 1 eq.) is added dropwise, followed by glyoxal (40%w solution in water, 3.4 mL, 30 mmol, 1 eq.) and fluoroboric acid (48 %w in water, 3.9 mL, 30 mmol, 1 eq.). The solution is heated at 50 °C overnight. After cooling to

Experimental part : Chapitre 3 : Les réactions d'aldolisations réductrices catalysées par des complexes cuivre-diminocarbènes

room temperature, the solids were filtered, washed with *i*-PrOH and dried over P₂O₅.

**III.1.1.1. 1,3-dimesityl-imidazolium
tetrafluoroborate 79**



C₂₁H₂₅BF₄N₂

M.W.: 392.24

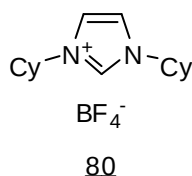
Yield: 61 %

R. N. : 160256-31-5

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 2.12 (s, 12 H, *o*-CH₃), 2.35 (s, 6 H, *p*-CH₃), 7.04 (s, 4 H, CHar.), 7.55 (s, 2 H, NCH=CHN), 8.89 (s, 1 H, NCHN).

Spectral data are identical to those found in the literature.¹⁶¹

**III.1.1.2. 1,3-dicyclohexyl-imidazolium
tetrafluoroborate 80**



C₁₅H₂₅BF₄N₂

M.W.: 320.18

Yield: 68 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.23-2.20 (m, 20 H, CH₂cy.), 4.27-4.39 (m, 2 H, CHcy.), 7.37 (s, 2 H, NCH=CHN), 8.99 (s, 1 H, NCHN).

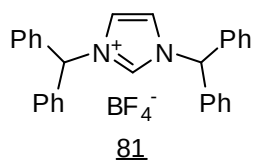
Spectral data are consistent with those found in the literature.¹⁶¹

**III.1.1.3. 1,3-dibenzhydryl-imidazolium
tetrafluoroborate 81**

C₂₉H₂₅BF₄N₂

M.W.: 488.33

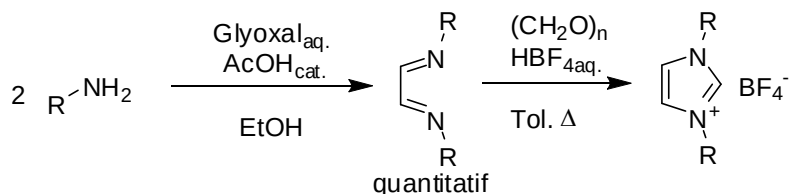
Yield: 61 %



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.03-7.08 (m, 4 H, CHPh & NCH=CHN), 7.20-7.27 (m, 8 H, CHar.), 7.35-7.45 (m, 12 H, CHar.), 8.67 (s, 1 H, NCHN).

Spectral data are consistent with those found in the literature.¹⁶¹

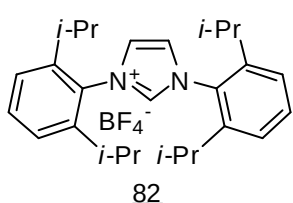
III.1.2. Two steps synthesis of *IPr.HBF4* 82



The synthesis of the diimine used in this reaction was performed by Professor Olivier Riant.¹¹⁴

Paraformaldehyde (189 mg, 6 mmol, 1 eq.) was suspended in toluene (10 mL). The diimine (6 mmol, 1 eq.) is added portionwise and the flask is placed in an ice bath. Fluoroboric acid (48 %w in water, 750 μL , 6 mmol, 1 eq.) is then added dropwise and the solution is heated at 50 $^{\circ}\text{C}$ overnight. After cooling to room temperature, the solids were filtered, washed with *i*-PrOH and dried over P_2O_5 .

III.1.2.1. 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium tetrafluoroborate 82

 $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{BF}_4\text{N}_2$

M.W.: 476.40

Yield: 40 %

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.20 (d, $J = 6.9$

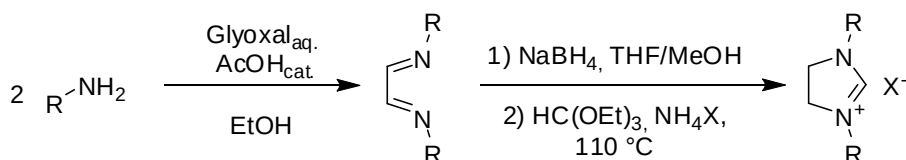
Experimental part : Chapitre 3 : Les réactions d'aldolisations réductrices catalysées par des complexes cuivre-diminocarbènes

Hz, 24 H, CH_3), 2.89-2.99 (m, 4 H, CHCH_3), 7.20-7.30 (s, 6 H, CHar.), 7.55 (s, 2 H, NCH=CHN), 8.89 (s, 1 H, NCHN).

Spectral data are consistent with those found in the literature.¹⁶¹

III.1.3. Synthesis of imidazolinium salts

A modified procedure from the literature was used.¹¹²



A) The amine (60 mmol, 2 eq.) is reacted with glyoxal (40%w solution in water, 3.4 mL, 30 mmol, 1 eq.) in ethanol (30 mL) with a few drops of AcOH. After 3 h stirring at room temperature, the yellow solid was filtered and dried *in vacuo*. The diimine (10 mmol, 1 eq.) was dissolved in a 60/40 solution of THF/methanol (20 mL) and NaBH_4 (3.78 g, 100 mmol, 10 eq.) was added. After 1.5 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution (20 mL). The diamine was extracted with ether (3 x 10 mL, and the combined organic phase were washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.

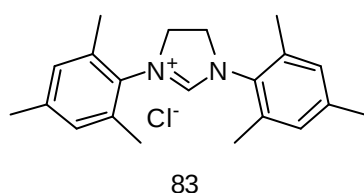
B) The diamine (10 mmol, 1 eq.) was dissolved in triethylorthoformate (4.15 mL, 25 mmol, 2.5 eq.) and NH_4X (11 mmol, 1.1 eq.) was added. The mixture was heated at 110 °C during 1.5 h, and the solvent was removed *in vacuo*. The solid was dissolved in a CHCl_3 (4 mL) and the suspension was filtered. Ether was added to chloroform and the imidazolinium salt was filtered and dried over P_2O_5 .

III.1.3.1. 1,3-dimesityl-imidazolinium chloride 83

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2$

M.W.: 342.91

Yield: 36 % (over 3 steps)



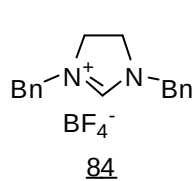
R.N.: 173035-10-4

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.30 (s, 6 H, *p*- CH_3), 2.41 (s, 12 H, *o*- CH_3), 4.61 (s, 4 H, NCH_2), 6.97 (s, 4 H, CHar.), 9.21 (s, 1

H, NCHN).

Spectral data are identical to those found in the literature.¹¹²

III.1.3.2. 1,3-dibenzyl-imidazolinium tetrafluoroborate **84**



$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BF}_4\text{N}_2$

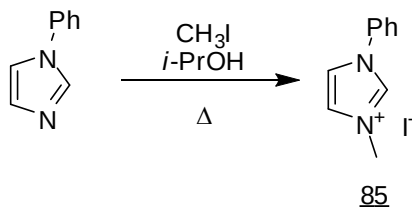
M.W.: 388.15

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 3.71 (s, 4 H, PhCH_2), 4.64 (s, 4 H, NCH_2), 7.30-7.33 (m, 10 H, CHar.), 8.49 (s, 1 H, NCHN).

Spectral data are consistent with those found in the literature.¹¹²

III.1.4. Synthesis of 1-mesityl-3-methyl-imidazolium iodide **85**

A modified procedure from the literature was used.¹¹⁵

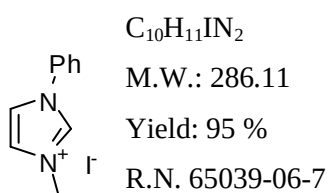


1-phenylimidazole (153 mg, 1 mmol, 1 eq.) was dissolved in *i*-PrOH (5 mL). Methyl iodide (70 μL , 1 mmol, 1 eq.) was then added dropwise and the

Experimental part : Chapitre 3 : Les réactions d'aldolisations réductrices catalysées par des complexes cuivre-diminocarbènes

solution was heated at reflux during 4 h. The volatile compounds are removed *in vacuo*, and the residue was triturated in ether. The white solid was filtered affording **85** in 95 % yield.

III.1.4.1. 1-mesityl-3-methyl-imidazolium iodide **85**

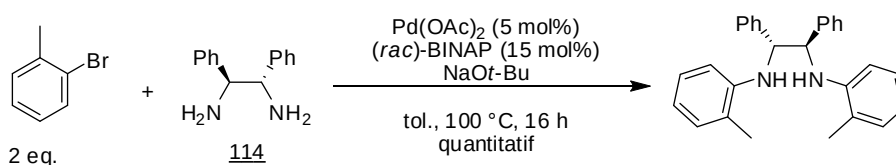


85 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 4.25 (s, 3 H, CH_3N), 7.50-7.60 (m, 3 H, $CHar.$), 7.70-7.80 (m, 4 H, $CHar.$), 10.33 (s, 1 H, $NCHN$).

Spectral data are consistent with those found in the literature.¹¹⁵

III.1.5. Synthesis of (1*S*,2*S*)-1,2-diphenyl-dio- tolethane-1,2-diamine

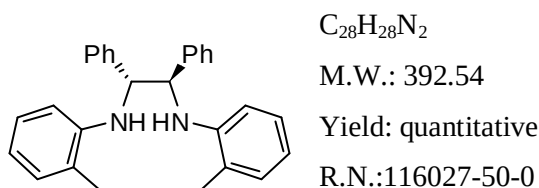
This compound was synthesized using a modified protocole from the literature.¹¹⁷



A shlenk tube was loaded with palladium acetate (17 mg, 0.075 mmol, 0.05 eq.), (*rac*)-BINAP (140 mg, 0.225 mmol, 0.15 eq.), NaOt-Bu (432 mg, 4.5 mmol, 3 eq.) and the diamine (318 mg, 1.5 mmol, 1 q.). Under an argon atmosphere, toluene (30 mL) and aryl bromide (400 μ L, 3.3 mmol, 2.2 eq.) were added. The solution was heated at 100 °C overnight. After cooling to room temperature, the solution was filtered through silica gel using EtOAc

as eluent. The diamine was obtained as an essentially pure solid and used without further purification.

III.1.5.1. (1S,2S)-1,2-diphenyl-dio-tolyethane-1,2-diamine

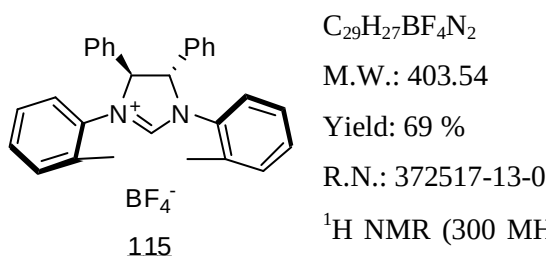


^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.14 (s, 6 H, *o*- CH_3), 4.45 (bs, 2 H, NH), 4.71 (d, J = 2.2 Hz, 2 H, CHN), 6.27 (d, J = 7.9 Hz, 2 H, CHar.), 6.60 (t, J = 7.3 Hz, 2 H, CHar.), 6.90 (t, J = 7.7 Hz, 2 H, CHar.), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 2 H, CHar.), 7.10-7.30 (m, 10 H, CHar.).

Spectral data are identical to those found in the publication.¹¹⁷

III.1.5.2. (4S,5S)-4,5-diphenyl-1,3-dio-tolyl-4,5-dihydro-imidazolium tetrafluoroborate 115

The product was obtained using the procedure III.1.3 B)



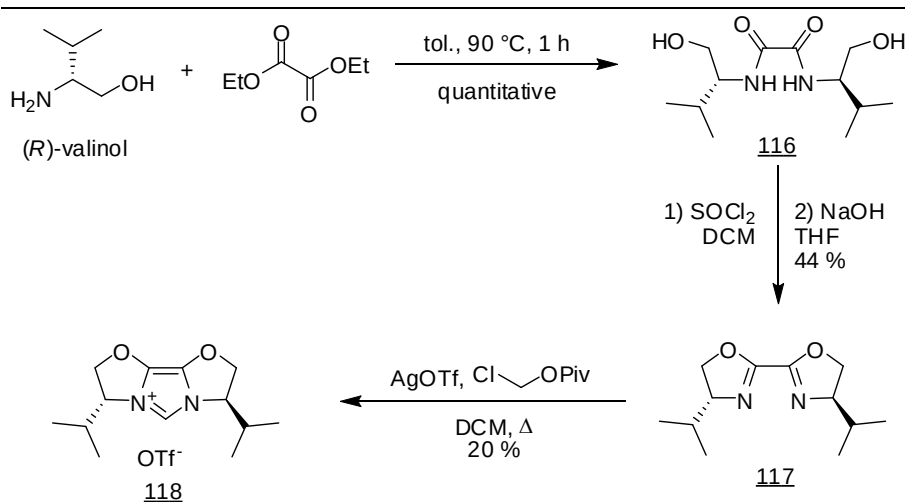
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.47 (s, 6 H, *o*- CH_3), 5.79 (s, 2 H, CHN), 7.10-7.20 (m, 6 H, CHar.), 7.35-7.45 (m, 12 H, CHar.), 8.61 (s, 1 H, NHN).

Spectral data are identical to those found in the publication.¹¹⁷

III.2. Synthesis of imidazolium triflate 118

A modified procedure from the literature was used.¹¹⁸

Experimental part : Chapitre 3 : Les réactions d'aldolisations réductrices catalysées par des complexes cuivre-diminocarbènes



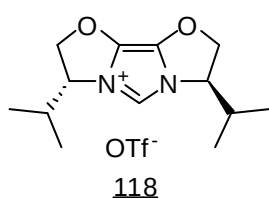
A) *(R)*-valinol (1.03 g, 10 mmol, 2.1 eq.) and diethyloxalate (680 μ L, 5 mmol, 1.0 equiv.) were stirred at 90 °C in toluene (25 mL) for 1 h. The amidoalcohol crystallized while cooling to room temperature. Decantation of the supernatant and washing the crystals with cold toluene gave the amidoalcohol in a pure form.

B) SOCl₂ (145 μ L, 2 mmol, 2.0 eq.) was added to a suspension of the amidoalcohol (260 mg, 1 mmol, 1 eq.) in DCM (10 mL) at 0 °C. The solution was stirred at this temperature for 1 h, and then the volatile compounds were removed under reduced pressure. THF (20 mL) is added followed by a NaOH solution (84 mg, 2.1 mmol, 2.1 eq.) in ethanol (5 mL). The solution is heated at 70 °C overnight. The solvent was evaporated and the residue taken up in ether, washed with a saturated aqueous Na₂CO₃ solution and the organic phase dried over Na₂SO₄. Evaporation of the solvent gave the bioxazoline as a white solid.

C) To a suspension of AgOTf (372 mg, 1.45 mmol, 1.45 eq.) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added chloromethyl pivalate (208 μ L, 1.45 mmol, 1.45 equiv.) and the resulting suspension was stirred for 45 min. The supernatant was

transferred *via* syringe to the bioxazoline (224 mg, 1 mmol, 1 eq.) and the resulting solution was stirred in a sealed tube in the dark at 40 °C for 20 h. After the solution was cooled to room temperature, the reaction was quenched with methanol and the solvent was evaporated *in vacuo*. The resulting oil was filtered on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH). Subsequent crystallization from CH₂Cl₂/diethylether gave the imidazolium triflate as colorless crystals.

III.2.1.1. Imidazolium triflate 118

C₁₄H₂₁F₃N₂O₅S

M.W.: 386.39

Yield: 20 %

R.N.: 512193-98-5

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H, CH₃), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H, CH₃), 2.33 (m, 2 H, CHCH₃), 4.83 (dd, *J* = 4.1 & 9.0 Hz, 2 H, CH₂), 4.98–4.93 (m, 2 H, CHCH₂), 5.07 (dd, *J* = 7.9 & 9.0 Hz, 2 H, CH₂), 8.73 (s, 1 H, NCHN)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -78.4.

Spectral data are identical to those from the literature.¹⁶²

III.3. Syntheses of complexes

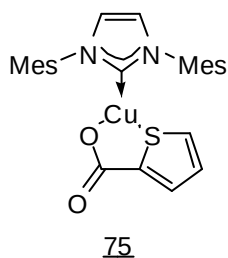
Copper complex 73⁷⁵ and NHCCuX₂⁷³ were prepared by Professor Olivier Riant using known procedures from the literature.

Copper diaminocarbene halides (NHCCuX) were prepared using known procedures⁷⁵, and used without characterization. IAdCuBr was gracefully provided by Professor Steven Nolan.

**III.3.1. Procedure for the syntheses of
IMesCu- thiophenecarboxylate 75,
8-hydroxyquinolate 76 and
hexafluoroactetylacetonate 77**

IMesCuCl (403 mg, 1 mmol, 1 eq.) was introduced in a flame-dried Schlenk flask under an argon atmosphere. 5 mL of dry THF were added followed by a solution of the potassium salt of the ligand in 5 mL of dry THF (This solution was made mixing the protonated ligand (1 mmol, 1 eq.) and *t*-BuOK (112 mg, 1 mmol, 1 eq.) in dry 5 mL of THF). The resulting suspension was stirred for 1 h at room temperature. The solution was filtered over celite under argon and the solvents were removed under reduced pressure.

**III.3.1.1. 1,3-Bis(mesityl)imidazol-2-ylidene copper(I)
thiophenecarboxylate, (*IMes*)Cu(TC) 75**



$C_{26}H_{27}CuN_2O_2S$

M.W.: 495.12

Yield: 65 %

^1H NMR (300 MHz, $CHCl_3$): δ 1.90 (s, 12 H, *o*- CH_3), 2.06 (s, 6 H, *p*- CH_3), 5.97 (s, 2 H, NCH), 6.66 (m, 5 H, CHar. & CHth.), 6.74 (m, 1 H, CHth.), 7.42 (m, 1 H,

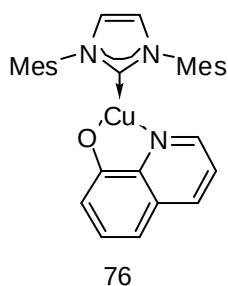
CHth.)

^{13}C NMR (75 MHz, $CHCl_3$): δ 17.1 (*o*- CH_3), 21.3 (*p*- CH_3), 123.0 (NCH), 129.3 (CHar.), 127.7 (CHar.), 129.4 (CHar.), 129.5 (CHar.), 134.6 (Car.), 134.7 (Car.), 139.5 (Car.), 177.4 (CO_2).

LRMS (ESI) *M/Z*: 671.5 (100%), 672.4 (40%), 673.4 (45%), 674.3 (20%).
(isotopic distribution of $[(IMes)_2Cu]^+$)

IR (film, cm^{-1}): 2918, 1693, 1585, 1487, 1423, 1371, 1112, 852, 771.

**III.3.1.2. 1,3-Bis(mesityl)imidazol-2-ylidene copper(I)
8-hydroxyquinolate 76**



$C_{30}H_{30}CuN_3O$

M.W.: 512.12

Yield: 80 %

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 2.00 (s, 6 H, $p-CH_3$), 2.16 (s, 12 H, $o-CH_3$), 6.14 (s, 2 H, NCH), 6.58 (bd, J = 7.0 Hz, 2 H, CHquin.), 6.68 (s, 4 H, CHmes), 6.75 (s, 1 H, CHquin.), 7.25-7.32 (m, 1 H, CHquin.), 7.49 (d, J

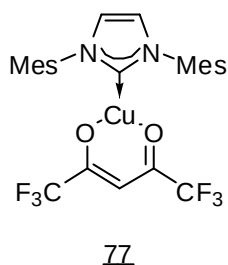
= 8 Hz, 1 H, CHquin.), 7.72 (d, J = 3.1 Hz, 1 H, CHquin.).

^{13}C NMR (75 MHz, $CHCl_3$): δ 17.7 ($o-CH_3$), 20.9 ($p-CH_3$), 107.4 (CHar.), 111.8 (CHar.), 113.6 (CHar.), 119.7 (CHar.), 120.9 (CHar.), 129.2 (CHar.), 129.4 (CHar.), 130.6 (CHar.), 130.8 (CHar.), 135.1 (Car.), 136.7 (Car.), 143.8 (Car.), 166.7 (Car.), 168.4 (Car.).

LRMS (ESI) M/Z : 671.3 (40 %), 672.3 (15 %), 673.3 (20%), 674.3 (10%).
(isotopic distribution of $[(IMes)_2Cu]^+$)

IR (film, cm^{-1}): 2918, 1566, 1492, 1458, 1384, 1323, 1107, 1033, 852, 819, 742, 731.

**III.3.1.3. 1,3-Bis(mesityl)imidazol-2-ylidene copper(I)
hexafluoroacetylacetonate 77**



$C_{26}H_{25}CuF_6N_2O_2$

M.W.: 575.03

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 2.01 (s, 6 H, $p-CH_3$), 2.03 (s, 12 H, $o-CH_3$), 6.04 (s, 2 H, NCH), 6.60-6.65 (m, 5 H, CHar. & $CH(CO)_2$).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ 17.3 ($o-CH_3$), 20.7 ($p-$

Experimental part : Chapitre 3 : Les réactions d'aldolisations réductrices catalysées par des complexes cuivre-diminocarbènes

CH₃), 121.1 (NCH), 129.2 (CHar.), 129.5 (CHar.), 134.8 (Car.), 139.0 (Car.). Due to coupling with F, other carbons are not detected.

¹⁹F NMR (282 MHz, C₆D₆): δ -75.9.

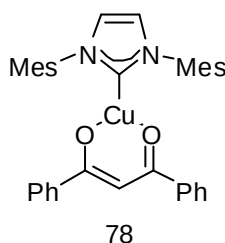
LRMS (ESI) *M/Z*: 671.5 (100%), 672.4 (40%), 673.4 (45%), 674.3 (20%). (isotopic distribution of [(IMes)₂Cu]⁺

IR (film, cm⁻¹): 2921, 1670, 1647, 1527, 1253, 1191, 1137, 788, 661.

III.3.2. Typical Procedure for the Synthesis of (NHC)Cu(DBM) Complexes

NHC-copper halide complex (1 mmol, 1 eq.), dibenzoylmethane (224 mg, 1 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (112 mg, 1 mmol, 1 eq.) were introduced in a flame-dried Schlenk flask under an argon atmosphere. 5 mL of dry THF were added and the resulting bright orange suspension was stirred for 1 h at room temperature. The solution was filtered over celite and the solvents were removed under reduced pressure. Finally, the bright orange complex was crystallized from a CH₂Cl₂/cyclohexane mixture.

III.3.2.1. 1,3-Bis(mesityl)imidazol-2-ylidene copper(I) dibenzoylmethanoate, (IMes)Cu(DBM) 78



C₃₆H₃₅CuN₂O₂

M.W.: 591.22

Yield: 91%

R.N.: 920739-10-2

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ 1.99 (s, 6 H, *p*-CH₃), 2.23 (s, 12 H, *o*-CH₃), 6.17 (s, 2 H, NCH), 6.56 (s, 1 H, CH(CO)₂), 6.69 (s, 4 H, CHar.), 7.11-7.14 (m, 6 H, CHar.), 7.88-7.92 (m, 4 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ 17.9 (*o*- CH_3), 20.9 (*p*- CH_3), 93.7 ($\text{CH}(\text{CO})_2$), 120.7 (NCH), 127.5 (CHar.), 127.7 (CHar.), 129.4 (CHar.), 129.5 (CHar.), 135.2 (Car.), 136.7 (Car.), 138.6 (Car.), 143.2 (Car.), 184.0 (CO).

LRMS (ESI) M/Z : 671.5 (100%), 672.4 (40%), 673.4 (45%), 674.3 (20%).

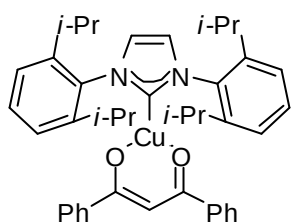
(isotopic distribution of $[(\text{IMes})_2\text{Cu}]^+$)

Elemental analysis calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{CuN}_2\text{O}_2$: C, 73.134; H, 5.966; Cu, 10.748; N, 4.738; O, 5.412. Found C, 72.94; H, 5.93; N, 4.64.

IR (film, cm^{-1}): 3034, 1737, 1596, 1550, 1514, 1456, 1406.

Cristallographic data are given in annexe 1.

III.3.2.2. 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene copper(I) dibenzoylmethanate, (IPr)Cu(DBM) 86



86

$\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{CuN}_2\text{O}_2$

675.38

R.N.: 920739-11-3

Yield: 75%

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 12 H, CH_3), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 12 H, CH_3),

2.88-2.97 (m, 4 H, CHCH_3), 6.42 (s, 2 H, NCH), 6.51 (s, 1 H, $\text{CH}(\text{CO})_2$), 7.03-7.20 (m, 12 H, CHar.), 7.84-7.87 (m, 4 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ 24.1 (CH_3), 24.5 (CH_3), 29.0 (CHCH_3), 93.1 ($\text{CH}(\text{CO})_2$), 121.7 (NCH), 124.0 (CHar.), 127.4 (CHar.), 127.7 (CHar.), 129.5 (CHar.), 130.1 (CHar.), 136.2 (Car.), 143.0 (Car.), 146.2 (Car.), 183.6 (CO).

LRMS (ESI) M/Z : 928.3 (100%), 929.3 (60 %), 930.3 (95%), 931.3 (50 %), 932.3 (25 %). (isotopic distribution of $[(\text{IPr})_2\text{Cu}]^+$)

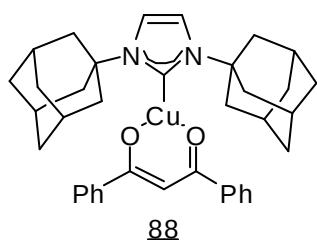
Elemental analysis calculated for $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{CuN}_2\text{O}_2$: C, 74.691; H, 7.014; Cu, 9.408; N, 4.147; O, 4.737. Found C, 74.35; H, 7.06; N, 4.06.

Experimental part : Chapitre 3 : Les réactions d'aldolisations réductrices catalysées par des complexes cuivre-diminocarbènes

IR (film, cm^{-1}): 2960, 1596, 1550, 1515, 1456, 1400, 717.

**III.3.2.3. 1,3-Bis(adamantyl)imidazol-2-ylidene
copper(I) dibenzoylmethanate, (IAd)Cu(DBM)**

88



$\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{CuN}_2\text{O}_2$

M.W.: 623.31

R.N.: 920739-12-4

Yield: 83%

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 1.40-1.56 (m, 12 H, $\text{CH}_2\text{ad.}$), 1.94 (s, 6 H, CHad.), 2.49 (s, 12 H, $\text{CH}_2\text{ad.}$), 6.66 (s, 2 H, NCH), 7.02 (s, 1 H, $\text{CH}(\text{CO})_2$), 7.22 (bs, 6 H, CHar.), 8.24 (bs, 4 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ 30.2 (CHad.), 36.1 ($\text{CH}_2\text{ad.}$), 44.2 ($\text{CH}_2\text{ad.}$), 57.8 (NCad.), 112.4 ($\text{CH}(\text{CO})_2$), 114.2 (NCH), 128.2 (CHar.), 129.9 (CHar.), 143.5 (Car.), 184.9 (CO).

LRMS (ESI) m/z : 735.6 (100 %), 736.6 (40 %), 737.6 (45 %), 738.5 (20 %).
(isotopic distribution of $[(\text{IAd})_2\text{Cu}]^+$)

Elemental analysis calculated for $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{CuN}_2\text{O}_2$: C, 73.223; H, 6.953; Cu, 10.194; N, 4.494; O, 5.133. Found C, 73.02; H, 7.06; N, 4.24.

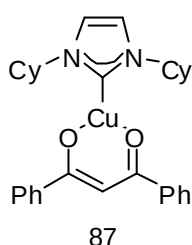
IR (film, cm^{-1}): 2906, 1593, 1546, 1514, 1454, 1400, 721.

**III.3.3. Modified Procedure for the Synthesis
of (NHC)Cu(DBM) Complexes**

Imidazolium salt (1 mmol, 1 eq.), CuCl (99 mg, 1 mmol, 1 eq.), dibenzoylmethane (224 mg, 1 mmol, 1 eq.), *t*-BuOK (224 mg, 2 mmol, 2 eq.) were introduced in a flame-dried Schlenk under argon atmosphere. 5 mL

of dry THF were introduced and the resulting bright orange suspension was stirred for 1 h at room temperature. The solution was filtered over Celite and the solvents were removed under reduced pressure. Finally, the bright orange complex was crystallized from a CH₂Cl₂/cyclohexane mixture.

**III.3.3.1. 1,3-Bis(cyclohexyl)imidazol-2-ylidene
copper(I) dibenzoylmethanate, (ICy)Cu(DBM)
87**



C₃₀H₃₅CuN₂O₂

M.W.: 519.16

R.N.: 920739-13-5

Yield: 69%

Air-noticeable orange solid.

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ 0.90-1.90 (m, 20 H, CH₂cy.), 4.46 (bs, 2 H, CHcy.), 5.92 (s, 1 H, CH(CO)₂), 6.46 (s, 2 H, NCH), 7.20 (bs, 6 H, CHar.), 8.19 (bs, 4 H, CHar.).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆): δ 25.4 (CH₂cy.), 25.6 (CH₂cy.), 34.6 (CH₂cy.), 60.8 (CHcy.), 93.8 (CH(CO)₂), 116.8 (NCH), 127.6 (CHar.), 128.2 (CHar.), 130.1 (CHar.), 130.6 (Car.), 178.2 (CO), 184.7 (CO).

LRMS (ESI) *M/Z*: 527.5 (100%), 528.5 (30%), 529.4 (45%). (isotopic distribution of [(ICy)₂Cu]⁺

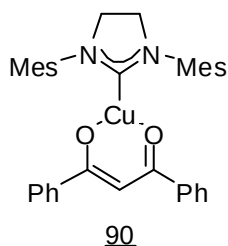
IR (film, cm⁻¹): 2930, 2852, 1666, 1595, 1548, 1514, 1452, 1402, 717.

**III.3.3.2. 1,3-Bis(mesityl)-4,5-dihydroimidazol-2-
ylidene copper(I) dibenzoylmethanate,
(SIMes)Cu(DBM) 90**

C₃₆H₃₇CuN₂O₂

M.W.: 593.24

Yield: 78%



Experimental part : Chapitre 3 : Les réactions d'aldolisations réductrices catalysées par des complexes cuivre-diminocarbènes

R.N.: 920739-14-6

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 1.96 (s, 6 H, $p\text{-CH}_3$), 2.42 (s, 12 H, $o\text{-CH}_3$), 3.19 (s, 4 H, CH_2N), 6.48 (s, 1 H, $\text{CH}(\text{CO})_2$), 6.70 (s, 4 H, CHar.), 7.10-7.15 (m, $J = 4.2$ Hz, 6 H, CHar.), 7.87 (d, $J = 4.2$ Hz, 4 H, CHar.).

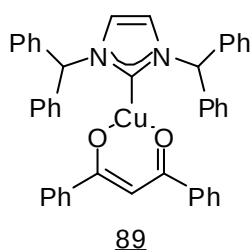
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ 18.1 ($o\text{-CH}_3$), 20.9 ($p\text{-CH}_3$), 50.4 (CH_2N), 93.8 ($\text{CH}(\text{CO})_2$), 127.5 (CHar.), 127.7 (CHar.), 129.5 (CHar.), 129.7 (CHar.), 136.2 (Car.), 137.7 (Car.), 143.1 (Car.), 184.0 (CO) .

LRMS (ESI) M/Z : 675.4 (100%), 676.4 (45%), 677.4 (55%), 678.4 (20%).
(isotopic distribution of $[(\text{SImes})_2\text{Cu}]^+$)

Elemental analysis calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{CuN}_2\text{O}_2$: C, 72.886; H, 6.286; Cu, 10.711; N, 4.722; O, 5.393. Found C, 72.18; H, 6.37; N, 4.45.

IR (film, cm^{-1}): 2918, 1596, 1556, 1514, 1473, 1456, 1406, 1263, 734.

**III.3.3.3. 1,3-Bis(benzhydryl)imidazol-2-ylidene
copper(I) dibenzoylmethanate (IBh)Cu(DBM)
89**



$\text{C}_{44}\text{H}_{35}\text{CuN}_2\text{O}_2$

M.W.: 687.31

Yield: 58%

R.N.: 920739-15-7

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 5.90 (s, 1 H, $\text{CH}(\text{CO})_2$), 6.45 (s, 4 H, CHPh_2), 7.01 (bs, 18 H, CHar.), 7.72 (s, 4 H, CHar.), 8.10 (s, 6 H, CHar.).

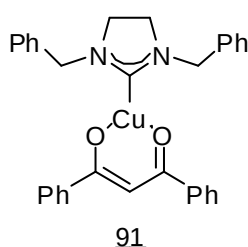
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ 68.7 (CHPh_2), 93.9 ($\text{CH}(\text{CO})_2$), 119.2 (NCH), 127.1 (CHar.), 128.7 (CHar.), 128.8 (CHar.), 128.9 (CHar.), 140.1 (Car.), 184.9 (CO), 191.6 (CO).

LRMS (ESI) M/Z : 863.4 (100%), 864.4 (75%), 865.3 (60%), 866.2 (30%).
(isotopic distribution of $[(\text{IBh})_2\text{Cu}]^+$)

Elemental analysis calculated for $C_{44}H_{35}CuN_2O_2$: C, 76.890; H, 5.132; Cu, 9.245; N, 4.075; O, 4.655. Found C, 76.42; H, 5.49; N, 4.26.

IR (film, cm^{-1}): 3047, 3028, 2987, 1710, 1593, 1548, 1514, 1475, 1454, 1218.

III.3.3.4. 1,3-Bis(benzyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene copper(I) dibenzoylmethanate (SIBn)Cu(DBM) 91



$C_{32}H_{29}CuN_2O_2$

M.W.: 537.13

Yield: 80 % (crude)

N.B.: Due to sensitivity of the complex, no purification was performed.

R.N.: 920739-16-8

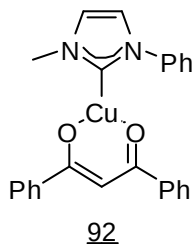
^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 2.49 (s, 4 H, CH_2N), 4.55 (s, 4 H, CH_2Ph), 7.05-7.35 (m, 17 H, $CHar.$ & $CH(CO)_2$), 8.23 (d, $J = 4.2$ Hz, 4 H, $CHar.$).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): δ 45.6 (CH_2N), 54.8 (CH_2Ph), 94.0 ($CH(CO)_2$), 127.1 ($CHar.$), 127.6 ($CHar.$), 128.3 ($CHar.$), 128.5 ($CHar.$), 129.5 ($CHar.$), 130.1 ($CHar.$), 136.9 ($Car.$), 143.0 ($Car.$), 184.8 (CO).

LRMS (ESI) M/Z : 563 (100%), 564 (50%), 565 (45%). (isotopic distribution of $[(SIBn)_2Cu]^+$)

IR (film, cm^{-1}): 2904, 1693, 1672, 1546, 1519, 1494, 1452, 1396, 1245, 700.

III.3.3.5. 1-phenyl-3-methyl-imidazol-2-ylidene copper(I) dibenzoylmethanoate, (IPM)Cu(DBM) 92



$C_{25}H_{21}CuN_2O_2$

M.W.: 444.99

Yield: 40 %

Experimental part : Chapitre 3 : Les réactions d'aldolisations réductrices catalysées par des complexes cuivre-diminocarbènes

No NMR spectra were obtained because of rapid decomposition in solution.

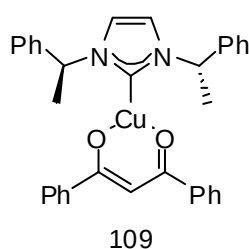
LRMS (ESI) M/Z : 379.2 (80 %), 380.2 (35 %), 381.2 (40%), 382.1 (20 %) (isotopic distribution of $[(IPM)_2Cu]^+$

IR (film, cm^{-1}): 2921, 1683, 1593, 1544, 1525, 1456, 1398, 759.

III.3.3.6. 1,3-bis((S)-1-phenylethyl)-imidazolium copper dibenzoylmethanate 109

This synthesis of the imidazolium salt 113 was performed by Professor Olivier Riant using the procedure III.1.2.

The complex 109 was prepared using the procedure III.3.3 and used without purification.



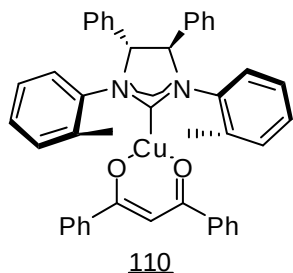
$C_{34}H_{32}CuN_2O_2$

M.W.: 564.18

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 1.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 6 H, CH_3), 5.78 (s, 1 H, $CH(CO)_2$), 6.20-6.30 (m, 4 H, $CHPh$ & NCH), 6.90-7.10 (m, 6 H, $CHar.$), 7.20-7.22 (m, 6 H, $CHar.$), 7.30-7.40 (m, 4 H, $CHar.$), 8.24-8.27 (m, 4 H, $CHar.$)

III.3.3.7. (4S,5S)-4,5-diphenyl-1,3-dio-tolyl-4,5-dihydro-imidazolium copper dibenzoylmethanate 110

General procedure III.3.3 was used. Due to the low stability of the complex in solution, no purification nor characterisation were performed.

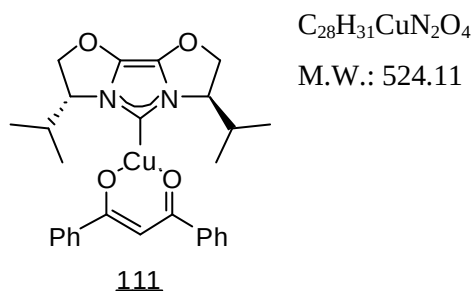


$C_{44}H_{38}CuN_2O_2$

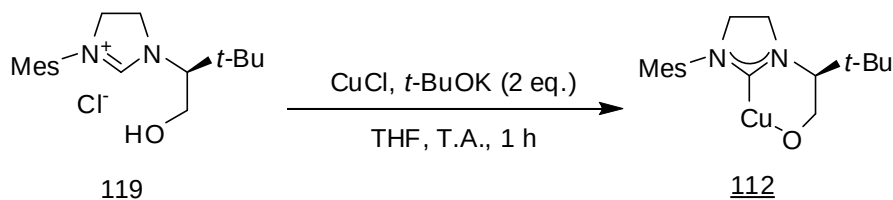
M.W.: 690.33

III.3.3.8. IBioxCuDBM 111

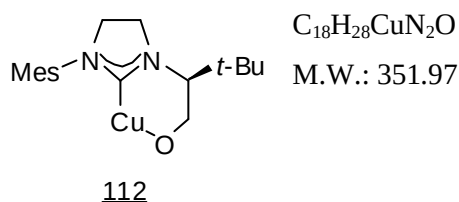
General procedure III.3.3 was used. Due to the low stability of the complex in solution, no purification nor characterisation were performed.

**III.3.3.9. (S)-1-(1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)-3-mesityl-4,5-dihydro-imidazolium copper 112**

(S)-1-(1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)-3-mesityl-4,5-dihydro-1H-imidazol-3-ium chloride 119 was gracefully provided by Professor Marc MAUDUIT.



A shlenk was loaded with imidazolium chloride 119 (162 mg, 0.5 mmol, 1 eq.), copper (I) chloride (50 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) and *t*-BuOK (112 mg, 1 mmol, 2 eq.). Under an argon atmosphere, dry and degassed THF (5 mL) was added, and the solution was stirred for 4 h. The mixture was filtered, and the solvent was removed under reduced pressure yielding 112 as a highly sensitive powder.

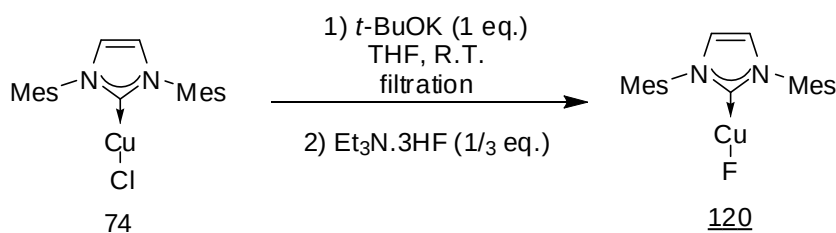


Experimental part : Chapitre 3 : Les réactions d'aldolisations réductrices catalysées par des complexes cuivre-diminocarbènes

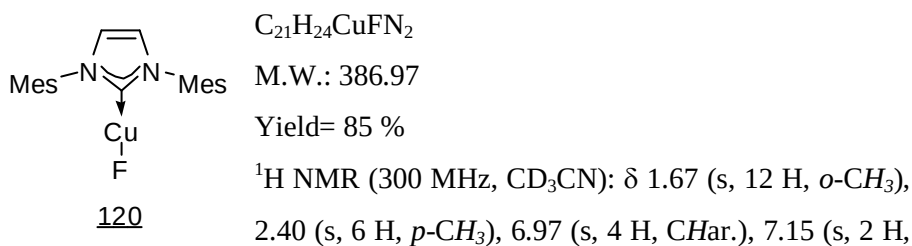
Due to high sensitivity, no characterization was performed.

III.3.3.10. 1,3-Bis(mesityl)imidazol-2-ylidene copper(I) fluoride 120

A modified procedure from the literature was used.¹¹⁹



A shlenk tube was loaded with IMesCuCl 74 (392 mg, 1 mmol, 1 eq.) and *t*-BuOK (112 mg, 1 mmol, 1 eq.). The system was closed and placed under an argon atmosphere. Dry and degassed THF (5 mL) was added, and the mixture was stirred for 1 h. The solution was filtered over celite under argon, triethylamine trihydrofluoride (53 μ L, 0.33 mmol, 0.33 eq.) was added, and the solution was stirred for an additional 2 h. The solvent was removed under reduced pressure affording the copper fluoride complex as a yellowish powder.



NCH).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -164.7 (bs).

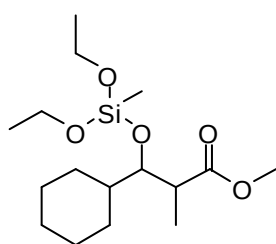
¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆): δ 17.3 (*o*-CH₃), 21.2 (*p*-CH₃), 123.7 (NCH), 129.9 (CHar.), 135.6 (Car.), 135.7 (Car.), 140.4 (Car.), 178.4 (C-Cu.).

LRMS (ESI) M/Z : 671.3 (100%), 672.3 (40%), 673.3 (45%), 674.3 (20%).
 (isotopic distribution of $[(\text{IMes})_2\text{Cu}]^+$)
 IR (film, cm^{-1}): 3164, 2918, 1608, 1487, 1434, 1274, 1236, 1072, 858, 742.

III.4. Typical Procedure for Tandem Hydrosilylation-Aldolization Reactions

A flame-dried flask under argon was loaded with the (NHC)copper complex (0.01 mmol, 0.01 eq.). 5 mL of freshly distilled toluene were introduced by syringe, followed by sequential addition of the olefin (1.1 mmol, 1.1 eq.), the electrophile (1 mmol, 1 eq.) and the silane (1.2 mmol, 1.2 eq.). After 1 hour of reaction under argon, the solution was stirred another one in open air. The volatile compounds were removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography on triethylamine pacified silica gel. The product was isolated as mixture of diastereoisomers.

III.4.1.1. Methyl 3-cyclohexy-3-(diethoxy(methyl)silyloxy)-2-methylpropanoate 93



93

$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$

M.W.: 332.51

Yield: 70%

R.N.: 920738-96-1

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ *anti*: 0.10 (s, 3 H, CH_3Si), 1.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3CH), 1.16-1.92 (m, 17 H, CHcy. & $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.67-2.75 (m,

1 H, CHCO_2Me), 3.66 (s, 3 H, OCH_3), 3.77-80 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.89 (dd, $J = 7.8$ & 3.5 Hz, 1 H, CHOSi). *Syn*: 0.10 (s, 3 H, CH_3Si), 1.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3CH), 1.16-1.92 (m, 17 H, CHcy. & $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.63-2.67

Experimental part : Chapitre 3 : Les réactions d'aldolisations réductrices catalysées par des complexes cuivre-diminocarbènes

(m, 1 H, CHCO_2Me), 3.66 (s, 3 H, OCH_3), 3.77-80 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.96 (dd, $J = 6.2$ & 5.1 Hz, 1 H, CHOSi).

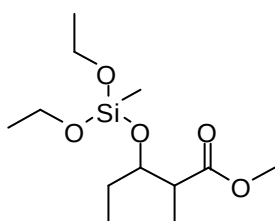
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ *anti*: -6.8 (CH_3Si), 13.7 (CH_3CH), 18.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 26.2 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 26.3 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 26.7 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 30.2 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 40.1 (CHcy.), 44.2 (CHCO_2Me), 51.6 (OCH_3), 58.4 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 78.7 (CHOSi), 176.0 (CO_2Me). *Syn*: -6.7 (CH_3Si), 11.2 (CH_3CH), 18.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 26.3 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 26.5 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 26.6 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 29.7 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 41.9 (CH_3CH), 42.8 (CHCO_2Me), 51.7 (OCH_3), 58.4 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 78.2 (CHOSi), 175.8 (CO_2Me).

LRMS (CI) M/Z : 245 (20%), 287 (100%), 288 (20%).

IR (film, cm^{-1}): 2974, 2921, 2854, 1737, 1261, 1026, 958, 823, 792, 773.

Chiral GC : after hydrolysis with NH_4F : oven 140°C , flow = 1.2 mL/min; R_t = 10.6 min (1st enantiomer of *anti*), 11.2 min (2nd enantiomer of *anti*), 12.9 min (1st enantiomer of *syn*) and 13.2 (2nd enantiomer of *syn*)

III.4.1.2. Methyl 3-[diethoxy(methyl)silyloxy]-2-methylpentanoate 94



94

$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Si}$

M.W.: 278.42

Yield: 75%

R.N.: 920738-98-3

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ *anti*: 0.11 (s, 3 H, CH_3Si), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, CH_3CH_2), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH_3CH), 1.17-1.23 (m, 6 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.50-1.60 (m, 2 H, CH_3CH_2), 2.64-2.71 (m, 1 H, CHCO_2Me), 3.67 (s, 3 H, OCH_3), 3.75-3.85 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.01-4.20 (m, 1 H, CHOSi). *Syn*: 0.13 (s, 3 H, CH_3Si), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, CH_3CH_2), 1.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3CH), 1.17-1.23 (m, 6 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.50-1.60 (m, 2

Typical procedure for tandem hydrosilylation-aldolization reactions

H, CH_3CH_2), 2.52-2.58 (m, 1 H, CHCO_2Me), 3.67 (s, 3 H, OCH_3), 3.75-3.85 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.01-4.20 (m, 1 H, CHOSi).

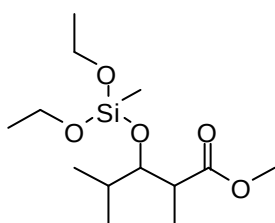
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ *anti*: -6.6 (CH_3Si), 9.1 (CH_3CH_2), 12.6 (CH_3CH), 18.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 28.0 (CH_3CH_2), 45.3 (CHCO_2Me), 51.6 (OCH_3), 58.4 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 75.1 (CHOSi), 175.5 (CO_2Me). *Syn*: -6.6 (CH_3Si), 9.9 (CH_3CH_2), 11.3 (CH_3CH), 18.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 26.2 (CH_3CH_2), 44.6 (CHCO_2Me), 51.6 (OCH_3), 58.4 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 74.9 (CHOSi), 175.1 (CO_2Me).

LRMS (CI) M/Z : 233 (100%), 247 (30%).

IR (film, cm^{-1}): 2972, 1737, 1263, 1197, 1170, 1078, 786.

Chiral GC : oven 125 °C, flow = 0.8 mL/min; R_t = 9.3 min (both enantiomers of *anti*), 9.9 min (both enantiomers of *syn*)

III.4.1.3. Methyl 3-[diethoxy(methyl)silyloxy]-2,4-dimethylpentanoate 95



95

$\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Si}$

M.W.: 292.44

Yield: 78%

R.N.: 920738-99-4

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ *anti*: 0.09 (s, 3 H, CH_3Si), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, CHCH_3), 0.93 (d, J = 7 Hz, 3 H, CHCH_3), 1.07 (d, J = 7.1 Hz, 3 H, CHCH_3), 1.08-1.22 (m, 6 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.78-1.82 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.59-2.71 (m, 1 H, CHCO_2Me), 3.65 (s, 3 H, OCH_3), 3.73-3.80 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.87-3.93 (m, 1 H, CHOSi). *Syn*: 0.10 (s, 3 H, CH_3Si), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, CHCH_3), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, CHCH_3), 1.15 (d, J = 7 Hz, 3 H, CHCH_3), 1.08-1.22 (m, 6 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.62-1.70 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.59-2.71 (m, 1 H, CHCO_2Me), 3.65 (s, 3 H, OCH_3), 3.73-3.80 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.87-3.93 (m, 1 H, CHOSi).

Experimental part : Chapitre 3 : Les réactions d'aldolisations réductrices catalysées par des complexes cuivre-diminocarbènes

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ *anti*: -6.9 (CH_3Si), 13.8 (CH_3CH), 18.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 20.1 (CH_3CH), 30.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 44.8 (CHCO_2Me), 51.6 (OCH_3), 58.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 79.1 (CHOSi), 175.9 (CO_2Me).

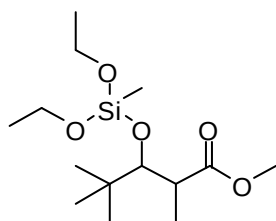
Syn: -6.7 (CH_3Si), 11.8 (CH_3CH), 17.8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 19.7 (CH_3CH), 32.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 43.4 (CHCO_2Me), 51.6 (OCH_3), 58.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 78.9 (CHOSi), 175.7 (CO_2Me).

LRMS (CI) M/Z : 205 (20%), 247 (100%), 249 (20%).

IR (film, cm^{-1}): 2972, 1741, 1263, 1168, 1078, 823, 788.

Chiral GC : oven 125 °C, flow = 10.8 mL/min; R_t = 12.0 min (both enantiomers of *anti*), 12.4 min (both enantiomers of *syn*).

III.4.1.4. Methy 3-[diethoxy(methyl)silyloxy]-2,4,4-trimethylpentanoate **96**



96

$\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si}$

M.W.: 306.47

Yield: 80 %

R.N.: 920739-00-0

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ *anti*: 0.12 (s, 3 H, CH_3Si), 0.89 (s, 9 H, CH_3C), 1.15-1.25 (m, 9 H, CHCH_3 & $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.62-2.67 (m, 1 H, CHCO_2Me), 3.65 (s, 3 H, OCH_3), 3.75-3.85 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.01 (d, J = 4.5 Hz, 1 H, CHOSi). *Syn*: 0.13 (s, 3 H, CH_3Si), 0.91 (s, 9 H, CH_3C), 1.15-1.25 (m, 9 H, CHCH_3 & $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.72-2.78 (m, 1 H, CHCO_2Me), 3.51 (d, J = 5.0 Hz, 1 H, CHOSi), 3.63 (s, 3 H, OCH_3), 3.75-3.85 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ *anti*: -6.7 (CH_3Si), 13.3 (CH_3CH), 18.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 26.6 (CH_3C), 36.5 (CH_3C), 41.6 (CHCO_2Me), 51.7 (OCH_3), 58.4 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 79.8 (CHOSi), 176.8 (CO_2Me).

Typical procedure for tandem hydrosilylation-aldolization reactions

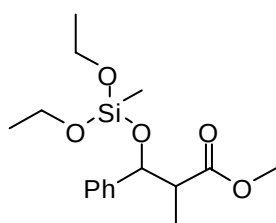
Syn: -6.6 (CH₃Si), 16.4 (CH₃CH), 18.3 (CH₃CH₂O), 26.6 (CH₃C), 36.5 (CH₃C), 43.0 (CHCO₂Me), 51.3 (OCH₃), 58.2 (CH₃CH₂O), 82.9 (CHOSi), 176.7 (CO₂Me).

LRMS (CI) *M/Z*: 261 (100%).

IR (film, cm⁻¹): 2972, 1741, 1263, 1166, 1072, 956, 823, 788.

Chiral GC : oven 125 °C, flow = 0.8 mL/min; *Rt* = 14.1 min (both enantiomers of *anti*), 14.8 min (both enantiomers of *syn*)

III.4.1.5. Methyl 3-[diethoxy(methyl)silyloxy]-2-methyl-3-phenylpropanoate 97



97

C₁₆H₂₆O₅Si

M.W.: 326.46

Yield: 72%

R.N.: 920739-01-1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ *anti*: -0.07 (s, 3 H, CH₃Si), 0.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CHCH₃), 1.05-1.15 (m, 6 H, CH₃CH₂O), 2.81-2.87 (m, 1 H, CHCO₂Me), 3.57-3.70 (m, 4 H, CH₃CH₂O), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 4.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, CHOSi), 7.20-7.35 (m, 5 H, CHar.). *Syn*: 0.00 (s, 3 H, CH₃Si), 1.05-1.15 (m, 6 H, CH₃CH₂O), 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CHCH₃), 2.70-2.77 (m, 1 H, CHCO₂Me), 3.55 (s, 3 H, OCH₃), 3.57-3.70 (m, 4 H, CH₃CH₂O), 5.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H, CHOSi), 7.20-7.35 (m, 5 H, CHar.).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ *anti*: -6.6 (CH₃Si), 13.9 (CH₃CH), 18.2 (CH₃CH₂O), 48.7 (CHCO₂Me), 51.6 (OCH₃), 58.4 (CH₃CH₂O), 77.3 (CHOSi), 127.2 (CHar.) 127.6 (CHar.) 128.3 (CHar.) 141.4 (Car.), 175.6 (CO₂Me). *Syn*: -6.6 (CH₃Si), 12.0 (CH₃CH), 18.2 (CH₃CH₂O), 48.7 (CHCO₂Me), 51.6 (OCH₃), 58.4 (CH₃CH₂O), 75.7 (CHOSi), 126.4 (CHar.), 127.6 (CHar.), 128.1 (CHar.), 142.4 (Car.), 174.6 (CO₂Me).

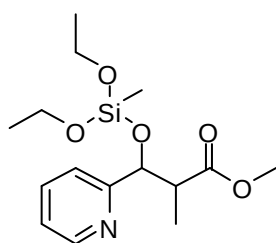
LRMS (CI) *M/Z*: 119 (60%), 121 (30%), 281 (100%).

Experimental part : Chapitre 3 : Les réactions d'aldolisations réductrices catalysées par des complexes cuivre-diminocarbènes

IR (film, cm^{-1}): 2972, 1737, 1454, 1265, 1166, 1026, 958, 825, 792, 702.

Chiral GC : after hydrolysis with NH_4F : oven 130 °C, flow = 0.8 mL/min;
Rt = 43.4 min (both enantiomers of *anti*), 43.9 min (1st enantiomer of *syn*) and 44.4 (2nd enantiomer of *syn*)

III.4.1.6. Methy 3-[diethoxy(methyl)silyloxy]-2-methyl-3-(pyridine-2-yl)propanoate 98



$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Si}$

M.W.: 327.45

Yield: 72%

R.N.: 920739-02-2

98

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ *anti*: 0.03 (s, 3 H, CH_3Si), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CHCH_3), 1.08-1.22 (m, 6 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.95-3.10 (m, 1 H, CHCO_2Me), 3.67 (s, 3 H, OCH_3), 3.70-3.85 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, CHOSi), 7.13-7.17 (m, 1 H, CHar.), 7.42-7.49 (m, 1 H, CHar.), 7.51-7.70 (m, 1 H, CHar.), 8.50-8.55 (m, 1H, CHar.). *Syn*: 0.08 (s, 3 H, CH_3Si), 1.04 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, CHCH_3), 1.08-1.22 (m, 6 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.95-3.10 (m, 1 H, CHCO_2Me), 3.66 (s, 3 H, OCH_3), 3.70-3.85 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.47 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, CHOSi), 7.13-7.17 (m, 1 H, CHar.), 7.42-7.49 (m, 1 H, CHar.), 7.51-7.70 (m, 1 H, CHar.), 8.50-8.55 (m, 1 H, CHar.).

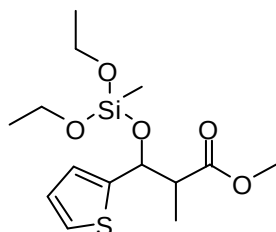
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ *anti*: 5.5 (CH_3Si), 13.2 (CH_3CH), 18.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 47.4 (CHCO_2Me), 51.7 (OCH_3), 58.4 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 77.4 (CHOSi), 121.6 (CHar.), 122.7 (CHar.), 136.4 (CHar.), 148.9 (CHar.), 161.7 (Car.), 174.6 (CO_2Me). *Syn*: -6.7 (CH_3Si), 10.0 (CH_3CH), 18.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 46.1 (CHCO_2Me), 51.7 (OCH_3), 58.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 76.0 (CHOSi), 121.0 (CHar.), 122.2 (CHar.), 136.4 (CHar.), 148.9 (CHar.), 161.7 (Car.), 174.6 (CO_2Me).

LRMS (CI) *M/Z*: 118 (35%), 146 (60%), 282 (100%).

IR (film, cm^{-1}): 2974, 1739, 1267, 1064, 777.

Chiral GC : oven 130 °C, flow = 0.8 mL/min; *R*_t = 58.8 min (both enantiomers of *anti*), 64.7 min (1st enantiomer of *syn*) and 65.3 (2nd enantiomer of *syn*)

III.4.1.7. Methyl 3-[diethoxy(methyl)silyloxy]-2-methyl-3-(thiophen-2-yl)propanoate 99



99

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{SSi}$

M.W.: 332.49

Yield: 72%

R.N.: 920739-03-3

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ *anti*: -0.03 (s, 3 H, CH_3Si), 0.95 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CHCH_3), 1.10-1.17 (m, 6 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.75-2.90 (m, 1 H, CHCO_2Me), 3.60-3.80 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.71 (s, 3 H, OCH_3), 5.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, CHOSi), 6.85-6.95 (m, 2 H, *CH*ar.), 7.15-7.30 (m, 1 H, *CH*ar.). *Syn*: 0.03 (s, 3 H, CH_3Si), 1.10-1.17 (m, 6 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CHCH_3), 2.75-2.90 (m, 1 H, CHCO_2Me), 3.57 (s, 3 H, OCH_3), 3.60-3.80 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.42 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H, CHOSi), 6.85-6.95 (m, 2 H, *CH*ar.), 7.15-7.30 (m, 1 H, *CH*ar.).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ *anti*: -5.6 (CH_3Si), 13.8 (CH_3CH), 18.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 49.2 (CHCO_2Me), 51.7 (OCH_3), 58.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 72.9 (CHOSi), 124.5 (*CH*ar.), 125.3 (*CH*ar.), 126.4 (*CH*ar.), 145.2 (*Car.*), 175.1 (CO_2Me). *Syn*: -5.6 (CH_3Si), 12.7 (CH_3CH), 18.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 49.5 (CHCO_2Me), 51.7 (OCH_3), 58.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 72.0 (CHOSi), 124.2 (*CH*ar.), 126.0 (*CH*ar.), 126.4 (*CH*ar.), 146.6 (*Car.*), 174.3 (CO_2Me).

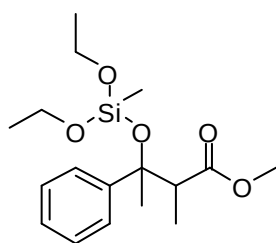
LRMS (CI) *M/Z*: 183 (100%), 245 (30%), 287 (75%).

I.R. (film, cm^{-1}): 2974, 1739, 1434, 1265, 1166, 1053, 960, 825, 790.

Experimental part : Chapitre 3 : Les réactions d'aldolisations réductrices catalysées par des complexes cuivre-diminocarbènes

Chiral GC : oven 130 °C, flow = 0.8 mL/min; Rt = 51.9 min (both enantiomers of *anti*), 55.8 min (1st enantiomer of *syn*) and 58.8 (2nd enantiomer of *syn*)

III.4.1.8. Methyl 3-[diethoxy(methyl)silyloxy]-2-methyl-3-phenylbutanoate 100



100

C₁₇H₂₈O₅Si

M.W.: 340.49

Yield: 78%

R.N.: 920739-04-4

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ *erythro*: -0.08 (s, 3 H, CH₃Si), 1.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CHCH₃), 1.10-1.20 (m, 6 H, CH₃CH₂O), 1.83 (s, 3 H, CCH₃), 2.94 (q, *J* = 7 Hz, 1 H, CHCO₂Me), 3.47 (s, 3 H, OCH₃), 3.63-3.85 (m, 4 H, CH₃CH₂O), 7.29-7.43 (m, 5 H, CHar.). *Threo*: 0.02 (s, 3 H, CH₃Si), 0.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CHCH₃), 1.10-1.20 (m, 6 H, CH₃CH₂O), 1.82 (s, 3 H, CCH₃), 2.83 (q, *J* = 7.1 Hz, 1 H, CHCO₂Me), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 3.63-3.85 (m, 4 H, CH₃CH₂O), 7.29-7.43 (m, 5 H, CHar.).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ *erythro*: -4.5 (CH₃Si), 13.0 (CH₃CH), 18.2 (CH₃CH₂O), 27.1 (CH₃C), 51.4 (CHCO₂Me), 52.8 (OCH₃), 58.2 (CH₃CH₂O), 78.7 (COSi), 125.3 (CHar.), 127.2 (CHar.), 127.9 (CHar.), 146.2 (Car.), 174.4 (CO₂Me). *Threo*: -4.6 (CH₃Si), 12.6 (CH₃CH), 18.2 (CH₃CH₂O), 25.1 (CH₃C), 51.3 (CHCO₂Me), 53.0 (OCH₃), 58.2 (CH₃CH₂O), 78.2 (COSi), 125.6 (CHar.), 127.0 (CHar.), 127.9 (CHar.), 146.6 (Car.), 174.8 (CO₂Me).

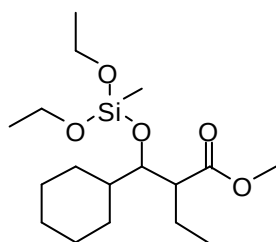
LRMS (CI) *M/Z*: 191 (100%), 233 (35%), 253 (50%), 295 (80%).

IR (film, cm⁻¹): 2974, 1737, 1446, 1265, 1168, 1076, 962, 825, 755.

Typical procedure for tandem hydrosilylation-aldolization reactions

Chiral GC : oven 140 °C, flow = 1.2 mL/min; Rt = 26.4 min (both enantiomers of *erythro*), 27.2 min (both enantiomers of *threo*)

III.4.1.9. Methyl 2-(cyclohexyl[diethoxy(methyl)silyloxy]methyl) butanoate 101



101

C₁₇H₃₄O₅Si

M.W.: 346.53

Yield: 75%

R.N.: 920738-97-2

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ *anti*: 0.09 (s, 3 H, CH₃Si), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.10-1.80 (m, 19 H, CH_{cy}., CH₂CH₃ & CH₃CH₂O),

2.53-2.61 (m, 1 H, CHCO₂Me), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.73-3.80 (m, 5 H, CH₂O, CHOSi), 3.87 (dd, *J* = 8.0; 3.2 Hz, 1 H, & CHOSi). *Syn*: 0.11 (s, 3 H, CH₃Si), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.10-1.80 (m, 20 H, CH_{cy}., CH₂CH₃ & CH₃CH₂O), 2.46-2.52 (m, 1 H, CHCO₂Me), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.73-3.80 (m, 5 H, CH₃CH₂O & CHOSi).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ *anti*: -6.8 (CH₃Si), 12.1 (CH₂CH₃), 18.3 (CH₃CH₂O), 22.1 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.4 (CH₂), 26.7 (CH₂), 30.4 (CH_{cy}.), 40.5 (CHCO₂Me), 51.3 (OCH₃), 58.3 (CH₃CH₂O), 78.3 (CHOSi), 175.3 (CO₂Me). *Syn*: -6.5 (CH₃Si), 12.2 (CH₂CH₃), 18.3 (CH₃CH₂O), 21.8 (CH₂), 26.4 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.9 (CH₂), 30.3 (CH_{cy}.), 42.6 (CHCO₂Me), 51.4 (OCH₃), 58.3 (CH₃CH₂O), 78.1 (CHOSi), 175.2 (CO₂Me).

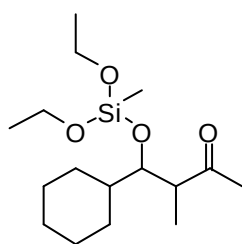
LRMS (CI) *M/Z*: 245 (20%), 301 (100%), 302 (20%).

IR (film, cm⁻¹): 2927, 1737, 1263, 1166, 1070, 959, 823.

Chiral GC : after hydrolysis with NH₄F : oven 150 °C, flow = 1.2 mL/min; Rt = 8.5 min (1st enantiomer of *anti*), 8.9 min (2nd enantiomer of *anti*), 10.8 min (both enantiomers of *syn*)

Experimental part : Chapitre 3 : Les réactions d'aldolisations réductrices catalysées par des complexes cuivre-diminocarbènes

III.4.1.10. 4-Cyclohexyl-4-[diethoxy(methyl)silyloxy]-3-methylbutan-2-one 102



102

$C_{16}H_{32}O_4Si$

M.W.: 316.51

Yield: 70%

R.N.: 920739-05-5

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ *anti*: 0.09 (s, 3 H, CH_3Si), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, $CHCH_3$), 1.10-1.95 (m, 17 H, $CH_{cy.}$ & CH_3CH_2O), 2.17 (s, 3 H, CH_3CO),

2.75-2.85 (m, 1 H, $CHCO$), 3.75-3.85 (m, 4 H, CH_3CH_2O), 3.89 (dd, $J = 7.7$ & 3.5 Hz, 1 H, $CHOSi$). *Syn*: 0.10 (s, 3 H, CH_3Si), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, $CHCH_3$), 1.10-1.95 (m, 17 H, $CH_{cy.}$ & CH_3CH_2O), 2.15 (s, 3 H, CH_3CO), 2.65-2.70 (m, 1 H, $CHCO$), 3.75-3.85 (m, 4 H, CH_3CH_2O), 3.98 (dd, $J = 6.5$ Hz, 1 H, $CHOSi$).

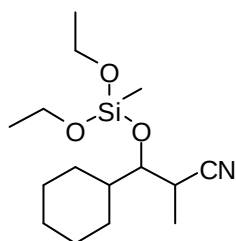
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ *anti*: -6.8 (CH_3Si), 13.5 (CH_3CH), 18.3 (CH_3CH_2O), 26.4 ($CH_2cy.$), 26.7 ($CH_2cy.$), 30.2 ($CH_2cy.$), 30.3 (CH_3CO), 40.7 ($CHcy.$), 50.7 ($CHCO$), 58.4 (CH_3CH_2O), 78.8 ($CHOSi$), 212.3 (CO). *Syn*: -6.4 (CH_3Si), 11.1 (CH_3CH), 18.3 (CH_3CH_2O), 26.0 ($CH_2cy.$), 26.5 ($CH_2cy.$), 28.6 ($CH_2cy.$), 29.1 ($CH_2cy.$), 30.0 (CH_3CO), 42.0 ($CHcy.$), 50.3 ($CHCO$), 58.4 (CH_3CH_2O), 77.7 ($CHOSi$), 211.5 (CO).

LRMS (CI) M/Z : 245 (20%), 271 (100%).

IR (film, cm^{-1}): 2927, 1712, 1450, 1263, 1166, 1060, 956, 823, 786, 771.

Chiral GC : oven 140 °C, flow = 1.2 mL/min; R_t = 20.5 min (1st enantiomer of *anti*), 21.1 min (2nd enantiomer of *anti*), 21.9 min (1st enantiomer of *syn*) and 22.2 (2nd enantiomer of *syn*)

III.4.1.11. 3-Cyclohexyl-3-[diethoxy(methyl)silyloxy]-2-methylpropanenitrile 103



103

$C_{15}H_{29}NO_3Si$

M.W.: 299.48

Yield: 74%

R.N.: 920739-06-6

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ *anti*: 0.16 (s, 3 H, CH_3Si), 1.17-1.23 (m, 6 H, CH_3CH_2O), 1.33 (d, J = 7.2 Hz, 3 H, $CHCH_3$), 0.95-1.95 (m, 11 H, $CHcy.$),

2.80-2.88 (m, 1 H, $CHCN$), 3.55 (dd, J = 6.7 & 3.5 Hz, 1 H, $CHOSi$), 3.78-3.85 (m, 4 H, CH_3CH_2O).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ *anti*: -6.5 (CH_3Si), 15.7 (CH_3CH), 18.3 (CH_3CH_2O), 25.9 ($CH_2cy.$), 26.7 ($CH_2cy.$), 29.4 ($CH_2cy.$), 30.3 ($CHCN$), 42.3 ($CHcy.$), 58.6 (CH_3CH_2O), 77.9 ($CHOSi$), 121.3 (CN).

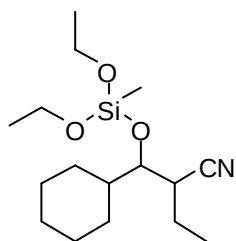
LRMS (CI) M/Z : 105 (40%), 24 (100%).

IR (film, cm^{-1}): 2927, 2241, 1448, 1388, 1265, 1060, 958, 823, 790, 773.

Chiral GC : after hydrolysis with NH_4F : oven 150 °C, flow = 1.2 mL/min;

R_t = 12.3 min (both enantiomers of *anti*), 13.9 min (both enantiomers of *syn*)

III.4.1.12. 2-(Cyclohexyl[diethoxy(methyl)silyloxy]methyl)butanenitrile 105



105

$C_{16}H_{31}NO_3Si$

M.W.: 313.51

Yield: 54%

R.N.: 920739-07-7

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ *anti*: 0.10 (s, 3 H, CH_3Si), 0.85-1.95 (m, 22 H, CH_3CH_2O , CH_2CH_3 & $CHcy.$), 2.55-2.60 (m, 1 H, $CHCN$), 3.57 (dd, J = 6.9

Experimental part : Chapitre 3 : Les réactions d'aldolisations réductrices catalysées par des complexes cuivre-diminocarbènes

& 3.1 Hz, 1 H, CHOSi), 3.70-3.78 (m, 4 H, CH₃CH₂O).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ *anti*: -6.4 (CH₃Si), 12.2 (CH₂CH₃), 18.3 (CH₃CH₂O), 21.6 (CH₂CH₃), 26.0 (CH₂cy.), 26.4 (CH₂cy.), 26.8 (CH₂cy.), 38.5 (CHCN), 42.5 (CHcy.), 58.6 (CH₃CH₂O), 76.5 (CHOSi), 120.5 (CN).

LRMS (CI) *M/Z*: 105 (50%), 133 (40%), 268 (100%).

IR (film, cm⁻¹): 2925, 2239, 1450, 1265, 1078, 960, 821, 788.

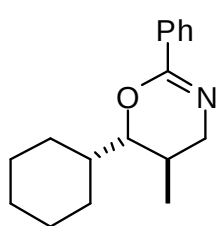
Chiral GC : after hydrolysis with NH₄F : oven 150 °C, flow = 1.2 mL/min;

R_t = 12.6 min (both enantiomers of *anti*), 14.3 min (both enantiomers of *syn*)

III.5. Determination of Relative Stereochemistry of Nitrile Compounds

3-Cyclohexyl-3-hydroxy-2-methylpropanenitrile 103 was synthesized from acrylonitrile 36, cyclohexanecarboxaldehyde 26 and phenylsilane using the general procedure of hydrosilylation-aldolisation. The resulting β-hydroxynitrile (173 mg, 1 mmol, 1 eq.) was added to a suspension of LiAlH₄ (157 mg, 4 mmol, 4 eq.) in 5 mL of dry Et₂O at 0°C. The solution was stirred overnight and neutralized with 2.5 mL of NaOH_{aq} 6 M. The product was extracted with 4 x 5 mL of Et₂O, dried on MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The corresponding aminoalcohol 106 was added to a solution of triethylorthobenzoate (240 μL, 1.1 mmol, 1.1 eq.) in 10 mL of 1,2-dichloroethane. 1 drop of CF₃CO₂H was added and the solution was heated at 80 °C for 3 h. After cooling, the volatile compounds were removed under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/AcOEt : 85/15).

III.5.1.1. 6-Cyclohexyl-5-methyl-2-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine 107



$C_{17}H_{23}NO$

M.W.: 257.37

Yield over three steps: 65%.

R.N.: 920739-09-9

107

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, $CHCH_3$), 1.20-1.90 (m, 12 H, $CHcy.$), 1.90-2.03 (m, 1 H, CH_3CH), 3.15 (dd, J = 16.5 & 4.5 Hz, 1 H, CH_2N), 3.59 (dd, J = 16.5 & 9.6 Hz, 1 H, CH_2N), 3.73 (dd, J = 9.0 & 2.7 Hz, 1 H, CHO), 7.30-7.45 (m, 3 H, $CHar.$), 7.90-7.93 (m, 2 H, $CHar.$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 15.0 (CH_3CH), 25.6 ($CH_2cy.$), 26.3 ($CH_2cy.$), 26.6 ($CH_2cy.$), 26.8 ($CH_2cy.$), 27.3 ($CH_2cy.$), 30.0 (CH_3CH), 39.0 ($CHcy.$), 50.8 (CH_2N), 84.4 (CHO), 127.1 ($CHar.$), 128.1 ($CHar.$), 130.3 ($CHar.$), 134.3 ($Car.$), 156.6 ($C(O)N$).

LRMS (CI) M/Z : 258 (100%).

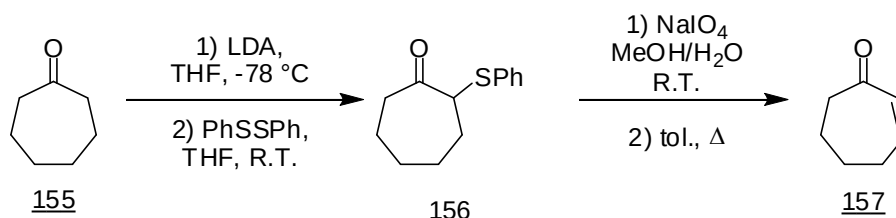
IR (film, cm^{-1}): 2925, 2852, 1654, 1448, 1334, 1263, 1126, 696.

IV. Chapitre 4 : Les réactions tandems borylation-aldols

IV.1. Syntheses of substrates

IV.1.1. Synthesis of cycloheptenone 157

A modified procedure from the literature was used.¹⁶³

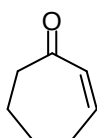


Under an argon atmosphere, THF (30 mL) and LDA (8.9 mL, 17.8 mmol, 2 eq.) were introduced in a flame-dried flask. After cooling to -78 °C, cycloheptanone (1.05 mL, 8.9 mmol, 1 eq.) was added dropwise and the solution was stirred 1 h. This mixture was added dropwise on diphenyldisulfur (2.33 g, 10.7 mmol, 1.2 eq.) in THF (10 mL) at room temperature. The mixture was stirred 2 h and Et₂O and an aqueous HCl solution (0.1 M) were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with ether. The combined organic phases were washed with an aqueous HCl solution (0.1 M), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The product was purified by chromatography using P.E./Et₂O (9/1) as eluent affording 156 in 99 % yield.

156 (2 g, 9 mmol, 1 eq.) was dissolved in MeOH (30 mL) and an aqueous NaIO₄ solution (1.9 g, 9 mmol, 1 eq.) was added dropwise at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and the solution was stirred 24 h. The mixture was then filtered and the solids were washed with MeOH. The

solvent was removed under reduced pressure and ether was added. The solution was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was taken in toluene (30 mL), CaCO_3 was added and the solution was heated to reflux during 6 h. The mixture was filtered and a fractioned distillation affordd 157 as a transparent oil.

IV.1.1.1. Cycloheptenone 157



157

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$

M.W.: 110.15

Yield: 26 %

R.N.: 1121-66-0

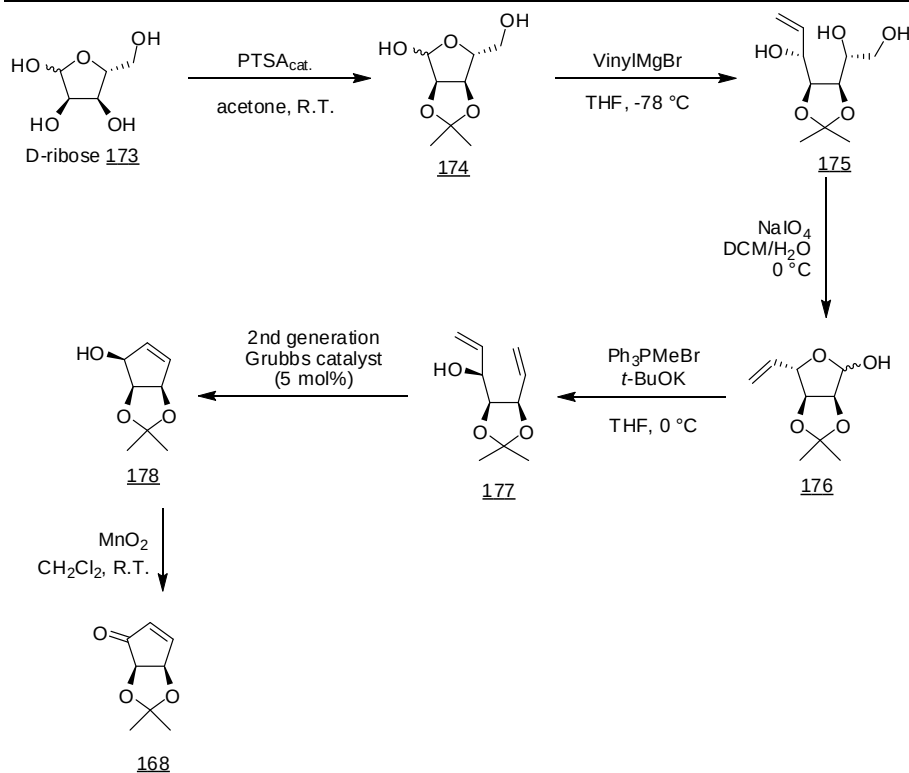
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 1.73-1.81 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{cy.}$), 2.41 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH=}$), 2.56 (m, 2 H, CH_2CO), 5.97 (d, $J= 12.1$ Hz, 1 H, CHCO), 6.54 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH=}$).

Spectral data are identical to those found in the publication.¹⁶³

IV.1.2. Synthesis of cyclopentenone 168

A modified procedure from the literature was used.¹²⁹

Experimental part : Chapitre 4 : Les réactions tandems borylation aldols



D-Lyxose (5 g, 33.3 mmol, 1 eq.) is dissolved in acetone (100 mL). A few crystals of PTSA were added and the reaction was stirred at room temperature until completion monitored by TLC. Anhydrous K₂CO₃ was added, the mixture was stirred for 10 min, filtered and concentrated under reduced pressure. The product was purified by chromatography using AcOEt/P.E. (70/30) as eluent to afford the dioxolane **174** in a quantitative yield.

To a stirred solution of **174** (0.5 g, 2.63 mmol, 1 eq.) in THF (30 mL) was added dropwise vinylmagnesium bromide (0.7 M in THF, 20.8 mL, 14.5 mmol, 5.5 eq.) at -78 °C and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 h. After adding water (4 mL) at 0 °C, the resulting precipitate was removed through a pad of celite. The filtrate was extracted with ethyl acetate, dried,

filtered, and evaporated under reduced pressure to give an oil which was used without purification. Triol 175 was obtained in 80 % yield.

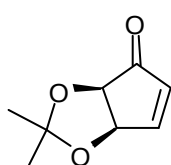
To a stirred solution of 175 (0.26 g, 1.19 mmol, 1 eq.) in methylene chloride (10 mL) was added dropwise an aqueous NaIO₄ solution (0.65 M solution in water, 2.75 mL, 1.7 mmol, 1.5 eq.) at 0 °C and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. After water was added, the mixture was extracted with methylene chloride, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure to give an oil, which was used without further purification. Lactol 176 was isolated in 65 % yield.

Ph₃PMeBr (3.13 g, 8.8 mmol, 3 eq.) was dissolved in THF (40 mL). *t*-BuOK (0.98 g, 8.8 mmol, 3 eq.) was added, and the mixture was stirred 1 h at room temperature. Lactol 176 (0.55 g, 2.9 mmol, 1 eq.) in THF (10 mL) was added dropwise at 0 °C. The reaction is monitored by TLC and when completion was reached, water and EtOAc were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The diene 177 was purified by chromatography using P.E./EtOAc (5/1) as eluent to afford the product in 60 % yield.

The diene 177 (0.187 g, 1.02 mmol, 1 eq.) was dissolved in DCM (10 mL) under an argon atmosphere. 2nd generation Grubbs catalyst (12 mg, 0.015 eq.) was added and the solution was stirred 2 h at R.T. The solvent was removed under reduced pressure affording allylic alcohol 178 in quantitative yield. The compound was used without further purification.

Allylic alcohol 178 (0.17 g, 1.09 mmol, 1 eq.) was dissolved in DCM (15 mL) and MnO₂ (0.949 g, 10.9 mmol, 10 eq.) was added. The mixture was stirred overnight at R.T. and the mixture was filtered over celite and washed with DCM. Solvent was removed under reduced pressure and the product was purified by chromatography using P.E./AcOEt (5/1) as eluent.

IV.1.2.1. Cyclopentenone **168**



$C_8H_{10}O_3$

M.W.: 154.16

Yield: 32 % (7 % overall yield)

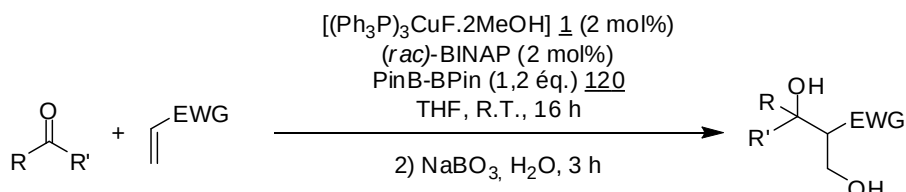
R.N.: 115509-13-2

168

^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 1.37 (s, 6 H, CCH_3), 4.42 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, CHO), 5.23 (dd, $J = 2.2$ & 5.4 Hz, 1 H, $CHOC=O$), 6.16 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H, $=CHC=O$), 7.57 (dd, $J = 2.3$ & 5.9 Hz, 1 H, $CHOCH=$).

Spectral data are identical to those found in the publication.¹²⁹

IV.2. General procedure for tandem reaction borylation-aldolisation



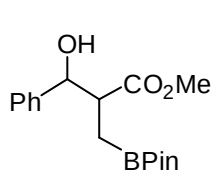
A dried flask was loaded with $[(Ph_3P)_3CuF.2MeOH]$ (9.3 mg, 0.01 mmol, 0.02 eq.) and *(rac)*-BINAP (6.2 mg, 0.01 mmol, 0.02 eq.). The system is closed and after 3 vacuum/argon cycles, the solvent (2.5 mL) was added by syringe. After dissolution of the solids, the Michael acceptor (0.5 mmol, 1 eq.) and the electrophile (0.5 mmol, 1 eq.) are added. Bis(pinacolato)diboron (152 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq.) is added, and the mixture is stirred overnight. Water (2.5 mL) and $NaBO_3.H_2O$ (249 mg, 2.5 mmol, 5 eq.) are added and the solution is stirred for 3 h. $AcOEt$ (5 mL) is added, the aqueous phase is saturated with $NaCl$ and the phases are separated. The aqueous phase is extracted with $AcOEt$ (3 x 5 mL) and the combined organic phases are dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The product is finally purified by flash chromatography on silica gel. Pinacol is often a by product

found in analytical samples. A simple distillation under vacuum leads to the pure aldol adducts.

N.B. When toluene is used as solvent, MeOH (2 mL) must be added to the mixture during the oxidation.

IV.2.1.1. Methyl 3-hydroxy-3-phenyl-2-((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)propanoate 121

This compound has been obtained using a modified procedure of the general protocol for tandem borylation-aldolisation IV. The reaction was quenched by addition of an aqueous HCl solution (1 M, 2.5 mL). The mixture was vigorously stirred under air for 16 h, and the product was extracted with ether (3 x 5 mL). The combined organic phases were washed with aqueous NH₃ (0.2 M, 2.5 mL), brine (2.5 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue is triturated in ether (5 mL), the suspension was filtered and the volatile compounds were removed under reduced pressure affording product 121 in an almost analytical purity.



C₁₇H₂₅BO₅

M.W.: 320.19

Yield: 94 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.86-1.00 (m, 2 H, BCH₂), 1.18 and 1.21 (s, 12 H, CH₃C), 2.90-3.02 (m,

1H, HCO₂Me), 3.42 (bs, 1H, OH), 3.63 and 3.67 (s, 3H, CH₃O), 4.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.5 H, CHOH), 5.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.5 H, CHOH), 7.20-7.35 (m, 5 H, CHAr.).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24.6 (CH₂B), 24.9 (CH₃C), 48.4 (CHCO₂Me), 48.6 (CHCO₂Me), 51.7 (OCH₃), 51.8 (OCH₃), 74.5 (CHOH), 76.4 (CHOH), 83.4 (OCCH₃), 83.5 (OCCH₃), 126.0 (CHAr.), 126.7 (CHAr.), 127.3 (CHAr.).

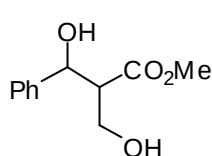
127.8 (CHar.), 128.2 (CHar.), 128.4 (CHar.), 141.8 (Car.), 142.0 (Car.), 175.3 (CO₂Me), 176.0 (CO₂Me).

LRMS (CI) *M/Z* : 144.9 (50 %), 202.9 (35 %), 220.7 (35 %), 302.9 (100 %).

IR (film, cm⁻¹): 3458, 2977, 1731, 1371, 1319, 1141, 912, 730, 700.

IV.2.1.2. Methyl 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-3-phenylpropanoate **126**

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (65/35)



126

C₁₁H₁₄O₄

M.W.: 210.23

Yield: 91 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.48 (bs, 0.5 H, OH), 2.80-2.91 (dd, *J* = 5.7 & 4.5 Hz, 0.5 H, HCO₂Me), 2.91-

2.97 (dt, *J* = 7.2 & 2.1 Hz, 0.5 H, HCO₂Me), 3.01 (bs, 0.5 H, OH), 3.34 (d, *J* = 4.5 Hz, 0.5 H, CH₂OH), 3.63 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, CH₂OH), 3.66 and 3.71 (s, 3 H, CH₃O), 3.75 (bs, 0.5 H, OH), 3.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H, CH₂OH), 5.04 (dd, *J* = 7.2 & 4.5 Hz, 0.5 H, CHOH), 5.27 (t, *J* = 4.5 Hz, 0.5 H, CHOH), 7.27-7.35 (m, 5 H, CHar.).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 52.2 (CHCO₂Me), 53.4 (OCH₃), 54.6 (OCH₃), 60.9 (OCH₂), 61.6 (OCH₂), 73.1 (CHOH), 74.1 (CHOH), 125.9 (CHar.), 126.3 (CHar.), 127.9 (CHar.), 128.2 (CHar.), 128.6 (CHar.), 128.7 (CHar.), 141.4 (Car.), 141.4 (Car.), 173.6 (CO₂Me), 174.3 (CO₂Me).

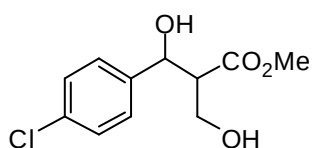
LRMS (APCI) *M/Z* : 103.1 (35 %), 131.1 (100 %), 163.1 (45 %).

IR (film, cm⁻¹): 3419, 2952, 1720, 1436, 1197, 1026, 702.

HRMS (CI) calculated for C₁₁H₁₄O₄Na ([M+Na]⁺) 233.0790, found 233.0800 (4.3 ppm).

IV.2.1.3. Methyl 3-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propanoate 127

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./i-PrOH as eluent (90/10).



127

$C_{11}H_{13}ClO_4$

M.W.: 244.67

Yield: 68 %

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.79-2.94 (m, 1 H, HCO_2Me), 3.64 & 3.67 (s, 3 H, CH_3O), 3.80-3.90 (m, 2 H, CH_2OH), 5.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 0.5 H, $CHOH$), 5.30 (d, $J = 5.6$ Hz, 0.5 H, $CHOH$), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H, $CHar.$), 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H, $CHar.$)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 51.0 ($CHCO_2Me$), 51.9 ($CHCO_2Me$), 52.3 (OCH_3), 61.1 (OCH_2), 61.6 (OCH_2), 67.0 ($CHOH$), 68.3 ($CHOH$), 107.1 ($CHar.$), 107.5 ($CHar.$), 110.4 ($CHar.$), 142.3 ($Car.$), 142.5 ($Car.$), 153.8 ($ClCar.$), 154.2 ($ClCar.$), 173.1 (CO_2Me), 173.7 (CO_2Me).

LRMS (CI) M/Z : 244.9 (35 %), 226.8 (20 %), 212.8 (15 %), 196.8 (100 %)

HRMS (CI) calculated for $C_{11}H_{14}O_4^{35}Cl$ $[M+H]^+$: 245.05806, found: 245.05882 (3.1 ppm).

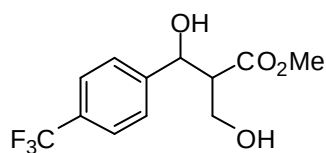
I.R. (film, cm^{-1}): 3369, 2952, 1728, 1436, 1325, 1261, 1195, 1164, 1120, 1066, 1014, 835, 723.

IV.2.1.4. Methyl 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanoate 128

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./i-PrOH as eluent (90/10).

$C_{12}H_{13}F_3O_4$

M.W.: 278.22



128

Yield: 73 %

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.82 (q, $J = 4.5$ Hz, 0.5 H, HCO_2Me), 2.93 (q, $J = 5.4$ Hz, 0.5 H, HCO_2Me), 3.66 (s, 1.5 H, CH_3O), 3.68 (s, 1.5 H, CH_3O), 3.80-3.98 (m, 2 H, CH_2OH), 5.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 0.5 H, CHOH), 5.30 (d, $J = 5.7$ Hz, 0.5 H, CHOH), 7.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H, CHar.), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H, CHar.)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 52.2 (CHCO_2Me), 53.6 (CHCO_2Me), 54.2 (OCH_3), 60.9 (OCH_2), 61.3 (OCH_2), 72.2 (CHOH), 73.3 (CHOH), [118.7, 122.3, 125.9, 129.5, q, $J_{\text{C-F}} = 270.6$ Hz, CF_3], 125.4 (CHar.), 125.8 (CHar.), 126.4 (CHar.), 126.6 (CHar.), 128.6 (CHar.), 128.8 (CHar.), 129.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, CCF_3), 130.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz, CCF_3), 131.9 (CHar.), 132.1 (CHar.), 132.2 (CHar.), 132.3 (CHar.), 145.6 (Car.), 145.7 (Car.), 173.0 (CO_2Me), 173.6 (CO_2Me).

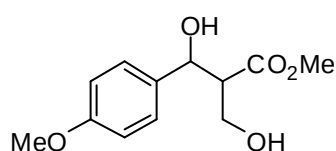
LRMS (CI) M/Z : 278.9 (100 %), 230.8 (10 %)

HRMS (CI) calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 279.08440, found: 279.08445 (0.02 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}): 3369, 2952, 1730, 1325, 1249, 1166, 1120, 1016, 833.

IV.2.1.5. Methy 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-3-(4-methoxyphenyl)propanoate 129

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./*i*-PrOH as eluent (90/10).



129

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$

M.W.: 240.25

Yield: 74 %

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.78-2.92 (m, 1 H, HCO_2Me), 3.60 & 3.68 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{OC(O)}$), 3.75 (s, 3 H, CH_3OPh), 3.55-3.99 (m, 2 H, CH_2OH), 4.95 (d, J

General procedure for tandem borylation- aldol reactions

= 7.7 Hz, 0.5 H, *CHOH*), 5.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.5 H, *CHOH*), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, *CHar.*), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H, *CHar.*)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 52.0 (*CHCO*₂Me), 52.1 (*CHCO*₂Me), 54.1 (*OCH*₃), 54.8 (*CH*₃*O*Ph), 55.3 (*CH*₃*O*Ph), 61.2 (*OCH*₂), 61.3 (*OCH*₂), 72.5 (*CHOH*), 73.6 (*CHOH*), 113.8 (*CHar.*), 113.9 (*CHar.*), 127.2 (*CHar.*), 127.5 (*CHar.*), 133.5 (*Car.*), 133.7 (*Car.*), 159.1 (*MeO*Car.), 159.3 (*MeO*Car.), 173.3 (*CO*₂Me), 174.4 (*CO*₂Me).

LRMS (CI) *M/Z* : 240.9 (55 %), 192.8 (55 %), 160.8 (100 %), 128.2 (25 %), 137.1 (60 %)

HRMS (CI) calculated for C₁₂H₁₇O₅ [*M*+*H*]⁺: 241.10760, found: 241.10776 (0.66 ppm).

I.R. (film, cm⁻¹): 3421, 2952, 1728, 1514, 1247, 1174, 1029, 833.

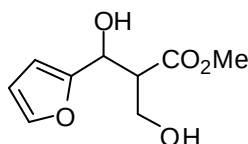
IV.2.1.6. Methyl 3-(furan-2-yl)-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propanoate 130

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./*i*-PrOH as eluent (90/10).

C₉H₁₂O₅

M.W.: 200.19

Yield: 77 %



130

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.01-3.17 (m, 1 H, *HCO*₂Me), 3.71 & 3.74 (s, 3 H, *CH*₃*O*), 3.76-4.01 (m, 2 H, *CH*₂*OH*), 5.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 0.5 H, *CHOH*),

5.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 0.5 H, *CHOH*), 6.30-6.32 (m, 2 H, *CHar.*), 7.36 (d, *J* = 0.6 Hz, 1 H, *CHar.*)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 51.0 (*CHCO*₂Me), 51.9 (*CHCO*₂Me), 52.3 (*OCH*₃), 61.1 (*OCH*₂), 61.5 (*OCH*₂), 67.0 (*CHOH*), 68.3 (*CHOH*), 107.1 (*CHar.*), 107.5 (*CHar.*), 110.4 (*CHar.*), 142.3 (*CHar.*), 142.5 (*CHar.*), 153.8 (*Car.*), 154.2 (*Car.*), 173.1 (*CO*₂Me), 173.7 (*CO*₂Me).

Experimental part : Chapitre 4 : Les réactions tandems borylation aldols

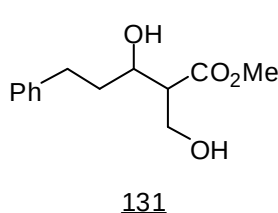
LRMS (CI) M/Z : 200.8 (100 %), 182.8 (45 %), 154.9 (35 %), 152.8 (65 %), 138.8 (85 %)

HRMS (CI) calculated for $C_9H_{13}O_5$ $[M+H]^+$: 201.07630, found: 201.07644 (0.70 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}): 3419, 2952, 1728, 1436, 1325, 1261, 1168, 1010, 746.

IV.2.1.7. Methyl 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-5-phenylpentanoate 131

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./*i*-PrOH as eluent (90/10).



$C_{13}H_{18}O_4$

M.W.: 238.38

Yield: 67 %

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.80-2.00 (m, 2 H, CH_2CHOH), 2.50-2.75 (m, 2 H, CH_2Ph), 2.80-2.90

(m, 1 H, HCO_2Me), 3.19 (bs, 2 H, OH), 3.73 (s, 3 H, CH_3O), 3.87-4.17 (m, 3 H, CH_2OH & $CHOH$), 7.18-7.32 (m, 5 H, $CH_{ar.}$)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 32.1 (CH_2Ph), 32.2 (CH_2Ph), 36.9 (CH_2CHOH), 37.1 (CH_2CHOH), 51.9 ($CHCO_2Me$), 52.0 ($CHCO_2Me$), 52.1 (OCH_3), 52.2 (OCH_3), 61.0 (OCH_2), 62.2 (OCH_2), 70.7 ($CHOH$), 70.9 ($CHOH$), 125.9 ($CH_{ar.}$), 128.5 ($CH_{ar.}$), 132.0 ($CH_{ar.}$), 132.2 ($CH_{ar.}$), 141.7 (two peaks) ($Car.$), 174.0 (CO_2Me), 174.1 (CO_2Me).

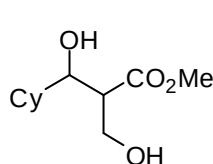
LRMS (CI) M/Z : 238.9 (20 %), 188.8 (45 %), 170.8 (25 %), 142.8 (100 %)

HRMS (CI) calculated for $C_{13}H_{19}O_4$ $[M+H]^+$: 239.12833, found: 239.12782 (2.13 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}): 3417, 2950, 1731, 1436, 1336, 1263, 1193, 1068, 1029, 698.

IV.2.1.8. Methyl 3-cyclohexyl-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propanoate 132

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (65/35)



132

$C_{11}H_{20}O_4$

M.W.: 216.27

Yield = 92 %

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): Major isomer δ 0.8-2.1 (m, 11 H, $CH_{cy.}$), 2.73 (q, J = 4.2 Hz, 1 H, HCO_2Me), 3.77

(s, 3 H, CH_3O), 3.84 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 4.2 Hz, 1 H, CH_2OH), 4.03 (d, J = 3.6 Hz, 2 H, CH_2OH & $CHOH$). Minor isomer: δ 0.8-2.1 (m, 11 H, $CH_{cy.}$), 2.83 (q, J = 5 Hz, 1 H, HCO_2Me), 3.56 (dd, J_1 = 7.7 Hz, J_2 = 3.5 Hz, 1 H, CH_2OH), 3.76 (s, 3 H, CH_3O), 3.97 (t, J = 5.5 Hz, 2 H, CH_2OH & $CHOH$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): Major isomer δ 25.9 ($CH_2cy.$), 26.4 ($CH_2cy.$), 29.4 ($CH_2cy.$), 41.2 ($CH_{cy.}$), 48.3 ($CHCO_2Me$), 52.2 (OCH_3), 61.0 (OCH_2), 76.7 ($CHOH$), 174.9 (CO_2Me). Minor isomer: δ 25.9 ($CH_2cy.$), 26.1 ($CH_2cy.$), 29.6 ($CH_2cy.$), 42.0 ($CH_{cy.}$), 48.7 ($CHCO_2Me$), 52.0 (OCH_3), 63.6 (OCH_2), 76.5 ($CHOH$), 174.5 (CO_2Me).

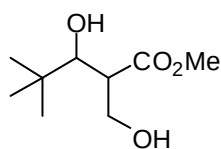
LRMS (APCI) M/Z : 216.8 (100 %), 198.5 (75 %), 100.8 (25 %).

HRMS (CI) calculated for $C_{11}H_{20}O_4Na$ ($[M+Na]^+$) 239.1259, found 239.1256 (1.2 ppm).

IR (film, cm^{-1}): 3419, 2925, 2852, 1731, 1436, 1259, 1172, 1118, 723, 696.

IV.2.1.9. Methyl 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-4,4-dimethylpentanoate 133

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./*i*-PrOH as eluent (90/10).



133

$C_9H_{18}O_4$

M.W.: 190.24

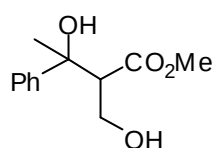
Yield: 70 %

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.90 & 0.91 (s, 9 H, $(CH_3)_3C$), 2.70-2.90 (m, 1 H, HCO_2Me), 3.05 (bs, 0.5 H, OH), 3.20 (bs, 0.5 H, OH), 3.70 & 3.71 (s, 3 H, CH_3O), 3.85-4.10 (m, 3 H, CH_2OH & $CHOH$)
 ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 25.9 (CH_3C), 26.2 (CH_3C), 29.4 (CH_3C), 29.8 (CH_3C), 46.9 ($CHCO_2Me$), 48.4 ($CHCO_2Me$), 52.2 (OCH_3), 62.6 (OCH_2), 64.6 (OCH_2), 78.7 ($CHOH$), 79.1 ($CHOH$), 174.9 (CO_2Me), 175.7 (CO_2Me).
 LRMS (CI) M/Z : 191.1 (100 %), 173.0 (95 %), 155.1 (99 %), 141.1 (48 %)
 HRMS (CI) calculated for $C_9H_{19}O_4$ $[M+H]^+$: 191.12833, found: 191.12834 (0.05 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}): 3444, 2954, 1733, 1436, 1166, 723.

IV.2.1.10. Methyl 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-3-phenylbutanoate **134**

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (65/35)



134

$C_{12}H_{16}O_4$

M.W.: 224.25

Yield: 76 %

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): First isomer: δ 1.60 (s, 3 H, CH_3C), 2.46 (bt, $J = 5.9$ Hz, 1 H, HCO_2Me), 2.95 (dd, $J_1 = 5.2$ & 4.2 Hz, 1 H, CH_2OH), 3.64-3.72 (m, 2 H, CH_2OH & OH), 3.81 (s, 3 H, CH_3O), 4.21 (s, 1 H, OH), 7.26-7.42 (m, 5 H, $CHar.$). Second isomer: δ 1.57 (s, 3 H, CH_3C), 2.62 (bt, $J = 5.3$ Hz, 1 H, HCO_2Me), 3.12 (dd, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1 H, CH_2OH), 3.52 (s, 3 H, CH_3O), 4.01-4.08 (m, 1 H, CH_2OH), 4.21-4.25 (m, 2 H, OH), 7.26-7.40 (m, 5 H, $CHar.$).

General procedure for tandem borylation- aldol reactions

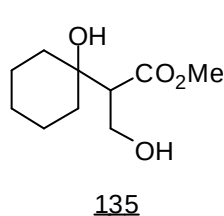
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): First isomer: δ 30.2 (CCH_3), 52.3 (OCH_3), 56.1 (CHCO_2Me), 62.2 (CH_2OH), 75.6 (COH), 124.6 (CHar.), 127.2 (CHar.), 128.6 (CHar.), 145.0 (Car.), 175.1 (CO_2Me). Second isomer: δ 28.1 (CCH_3), 52.1 (OCH_3), 55.7 (CHCO_2Me), 61.7 (CH_2OH), 75.6 (COH), 124.4 (CHar.), 127.2 (CHar.), 128.4 (CHar.), 147.0 (Car.), 174.7 (CO_2Me).
LRMS (CI) M/Z : 117.2 (25 %), 107.2 (50 %), 105.7 (25 %), 89 (30 %), 70.9 (100 %).

HRMS (CI) calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) : 247.0946, found 247.0943 (1.2 ppm).

IR (film, cm^{-1}): 3419, 2952, 1720, 1436, 1197, 1026, 702.

IV.2.1.11. Methyl 3-hydroxy-2-(1-hydroxycyclohexyl)propanoate 135

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (65/35)



$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$
M.W.: 202.25

Yield: 89 %

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.10-1.80 (m, 10 H, CHcy.), 2.64 (dd, $J = 6.2$ & 4.1 Hz, 1 H, HCO_2Me), 3.40 (bs, 1 H, OH), 3.76 (s, 3 H, CH_3O), 3.96 (dd, $J = 11.3$ & 4.1 Hz, 1 H, CH_2O), 4.12 (dd, $J = 11.3$ & 6.2 Hz, 1 H, CH_2O).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 21.7 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 25.6 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 35.3 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 37.0 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 52.0 (OCH_3), 55.0 (CHCO_2Me), 60.9 (OCH_2), 72.6 (HOC), 175.0 (CO_2Me).

LRMS (CI) M/Z : 202.3 (20 %), 185.3 (100 %), 167.3 (65 %), 103.9 (30 %), 99.0 (30 %).

IR (film, cm^{-1}): 3415, 2931, 2860, 1716, 1436, 1359, 1257, 1197, 1170, 1149, 1037, 1020.

HRMS (CI) calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 225.1103, found 225.1103 (0 ppm).

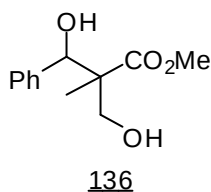
IV.2.1.12. Methyl 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-phenylpropanoate 136

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (65/35)

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$

M.W.: 224.25

Yield: 79 %



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (s, 1.5 H, CH_3C), 1.08 (s, 1.5 H, CH_3C), 3.40 (bs, 2 H, OH), 3.51 (d, J = 11.3 Hz, 0.5 H, CH_2OH), 3.67-3.85 (m, 4.5 H, CH_2OH & CH_3O), 5.11 (s, 0.5 H, CHOH), 5.13 (s, 0.5 H, CHOH), 5.28-5.40 (m, 5 H, CHar.)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 15.1 (CCH_3), 17.1 (CCH_3), 52.1 (OCH_3), 52.3 (OCH_3), 52.4 (CCH_3), 52.8 (CCH_3), 65.9 (OCH_2), 67.1 (OCH_2), 76.5 (OCH), 78.8 (OCH), 126.3 (CHar.), 127.0 (CHar.), 127.4 (CHar.), 127.9 (CHar.), 128.0 (CHar.), 128.1 (CHar.), 139.3 (Car.), 139.7 (Car.), 176.6 (CO_2Me), 176.7 (CO_2Me).

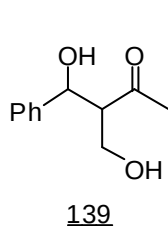
LRMS (APCI) M/Z : 225.2 (32 %), 207.1 (11 %), 177.2 (100 %)

HRMS (CI) calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 247.0946, found 247.0945 (0.4 ppm).

IR (film, cm^{-1}) : 3394, 2950, 1716, 1454, 1234, 1118, 1039, 732, 703.

IV.2.1.13. 4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-4-phenylbutan-2-one 139

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./*i*-PrOH as eluent (85/15).



$C_{11}H_{14}O_3$

M.W.: 194.23

Yield: 69 %

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.95 (s, 1.5 H, CH_3), 2.13 (s, 1.5 H, CH_3), 2.87-2.94 (m, 0.5 H, $CHC(O)$), 3.00-3.08 (m, 0.5 H, $CHC(O)$), 3.56 (d, J = 5.7 Hz, 1 H, CH_2OH), 3.86 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, CH_2OH), 4.91 (d, J = 7.5 Hz, 0.5 H, $CHOH$), 5.10 (d, J = 6.4 Hz, 0.5 H, $CHOH$), 7.27-7.55 (m, 5H, $CHar.$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 30.6 (CH_3), 32.3 (CH_3), 60.7 ($CHC(O)$), 60.8 ($CHC(O)$), 61.1 (OCH_2), 61.3 (OCH_2), 73.0 ($CHOH$), 73.7 ($CHOH$), 126.0 ($CHar.$), 126.1 ($CHar.$), 127.6 ($CHar.$), 127.8 ($CHar.$), 128.4 ($CHar.$), 128.5 ($CHar.$), 130.9 ($Car.$), 132.3 ($Car.$), 210.5 ($C=O$), 213.2 ($C=O$).

LRMS (CI) M/Z : 195.1 (0.7 %), 117.1 (100 %), 107.0 (46 %), 70.8 (31 %)

HRMS (CI) calculated for $C_{11}H_{14}O_3Na$ ($[M+Na]^+$) 217.0841, found 217.0842 (0.4 ppm).

IR (film, cm^{-1}) : 3386, 1701, 1436, 1357, 1164, 1056, 912, 721, 694.

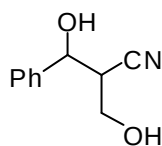
IV.2.1.14. 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-3-phenylpropanenitrile 140

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./*i*-PrOH as eluent (90/10).

$C_{10}H_{11}NO_2$

M.W.: 177.20

Yield: 76 %



140

Due to interaction in solution, peaks are widely broadened.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.95 (bs, 1 H, HCN), 3.84-4.20 (bm, 2.5 H, CH_2OH & CHOH), 5.04 (bm, 0.5 H, CHOH), 7.30-7.60 (m, 5 H, CHar.)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 42.7 (CHCN), 43.7 (CHCN), 60.3 (OCH_2), 60.9 (OCH_2), 71.1 (OCH), 72.2 (OCH), 126.0 (CHar.), 126.5 (CHar.), 128.5 (CHar.), 128.8 (CHar.), 132.1 (CHar.), 132.6 (CHar.), 140.3 (Car.), 140.6 (Car.).

LRMS (CI) M/Z : 178.1 (3 %), 130.1 (18 %), 107.0 (51 %), 101.0 (100 %)

HRMS (CI) calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 200.0687, found 200.0681 (3.0 ppm)

IR (film, cm^{-1}): 3369, 2246, 1436, 1338, 1149, 1120, 1070, 910, 723, 694.

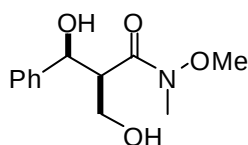
IV.2.1.15. 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-N-methoxy-N-methyl-3-phenylpropanamide **141**

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./i-PrOH as eluent (85/15).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$

M.W.: 239.27

Yield: 73 %



141

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.14 (s, 3 H, CH_3N), 3.20 (bs, 1 H, OH), 3.57 (s, 3 H, CH_3O), 3.68-3.75 (m, 1 H, CHC(O)), 4.60-4.80 (m, 3 H, CH_2OH & OH), 5.07 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, CHOH), 7.27-7.45 (m,

5 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 32.2 (NCH_3), 46.4 (HCC(O)), 61.7 (CH_2OH), 65.9 (OCH_3), 72.6 (CHOH), 126.0 (CHar.), 128.3 (CHar.), 128.7 (CHar.), 140.5 (Car.), 174.5 (C(O)).

General procedure for tandem borylation- aldol reactions

LRMS (CI) M/Z : 240.3 (100 %), 229.2 (15 %), 101.1 (15 %), 100.2 (45 %).

HRMS (CI) calculated for $C_{12}H_{17}NO_4Na$ ($[M+Na]^+$) 262.1055, found 262.1047 (3.0 ppm).

IR (film, cm^{-1}) : 3350, 2923, 2850, 1633, 1448, 1419, 1384, 1178, 1110, 989

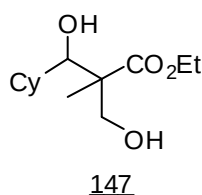
IV.2.1.16. Ethyl 3-cyclohexyl-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate 147

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (65/35).

$C_{13}H_{24}O_4$

M.W.: 244.43

Yield: 87 %



^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.10-1.95 (m, 17 H, $CH_{cy.}$, CH_3CH_2 & CH_3C), 3.16 (bs, 1 H, OH), 3.50-3.55 (m, 1 H, $CHOH$), 3.65-3.85 (m, 2 H, CH_2OH), 4.10-4.25 (m, 2H, CH_3CH_2).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 15.4 (CH_3CH_2), 17.9 (CH_3CH_2), 20.1 (CH_3C), 26.1 ($CH_2cy.$), 26.3 ($CH_2cy.$), 26.6 ($CH_2cy.$), 26.7 ($CH_2cy.$), 31.3 ($CH_2cy.$), 31.6 ($CH_2cy.$), 40.3 ($CHcy.$), 40.5 ($CHcy.$), 50.4 (CCO_2Et), 51.4 (CCO_2Et), 61.1 (CH_2OH), 67.7 (CH_3CH_2), 68.8 (CH_3CH_2), 79.0 ($CHOH$), 80.4 ($CHOH$), 176.5 (CO_2Et), 176.6 (CO_2Et).

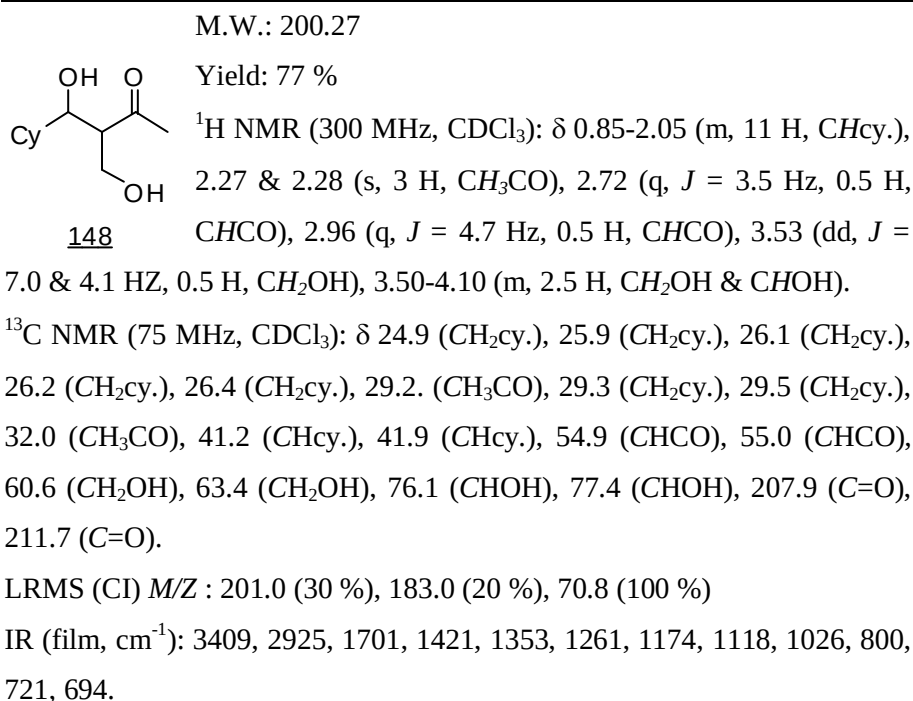
LRMS (APCI) M/Z : 287.0 (100 %), 286.0 (55 %).

IR (film, cm^{-1}): 3440, 2923, 2852, 1722, 1448, 1413, 1247, 1103, 1027, 985.

IV.2.1.17. 4-cyclohexyl-4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)butan-2-one 148

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (65/35).

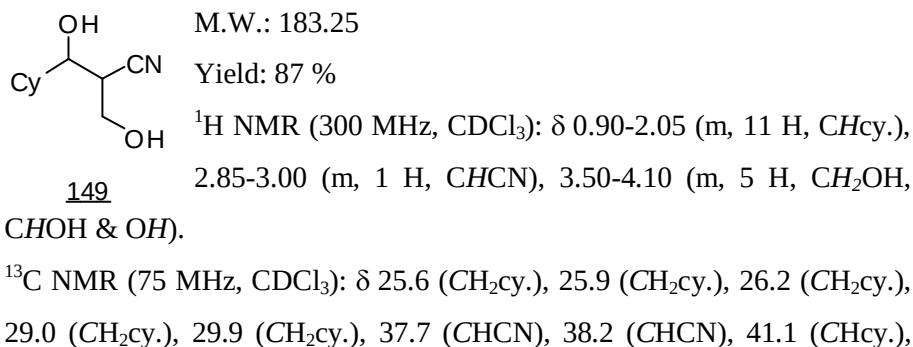
$C_{11}H_{20}O_3$



IV.2.1.18. 3-cyclohexyl-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propanenitrile 149

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (65/35).

C₁₀H₁₇NO₂



General procedure for tandem borylation- aldol reactions

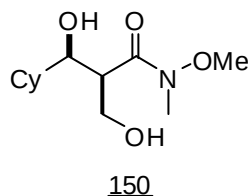
42.0 (CHcy.), 60.1 (CH₂OH), 61.5 (CH₂OH), 73.5 (CHOH), 74.0 (CHOH), 118.9 (CN), 119.9 (CN).

LRMS (APCI) *M/Z* : 183.9 (40 %), 165.9 (100 %).

IR (film, cm⁻¹): 3398, 2925, 2852, 2244, 1448, 1062, 1047, 725.

IV.2.1.19. 3-cyclohexyl-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-N-methoxy-N-methylpropanamide 150

General procedure IV was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (55/45).



C₁₂H₂₃NO₄

M.W.: 245.32

Yield: 73 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.85-2.10 (m, 11 H, CHcy.), 3.18-3.25 (m, 4 H, CH₃N & CHC(O)),

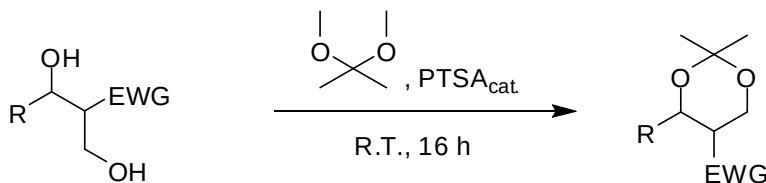
3.60-3.80 (m, 4 H, CH₃O & CHOH), 3.92-4.10 (m, 2 H, CH₂OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 26.0 (CH₂cy.), 26.2 (CH₂cy.), 26.5 (CH₂cy.), 28.8 (CH₂cy.), 29.6 (CH₂cy.), 34.2 (NCH₃), 41.1 (CHcy.), 43.8 (HCC(O)), 61.3 (CH₂OH), 61.7 (OCH₃), 76.3 (CHOH), 174.5 (C(O)).

LRMS (CI) *M/Z* : 246.0 (60 %), 228.0 (100 %), 209.8 (75 %), 198.2 (35 %)

IR (film, cm⁻¹): 3438, 2923, 2852, 1631, 1390, 1176, 1101, 1022, 798.

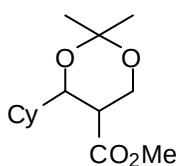
IV.3. Determination of relative configurations



The diol (0.5 mmol, 1 éq.) was dissolved in 2,2-dimethoxypropane (2 mL, 16.2 mmol, 32.4 eq.). A catalytic amount of PTSA was added and the solution was stirred overnight. Then, solid anhydrous K₂CO₃ (500 mg) was

added and the reaction was stirred 1 h. The solids were filtered, and the product was concentrated under reduced pressure.

IV.3.1.1. Methyl 4-cyclohexyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-5-carboxylate 146



$C_{14}H_{24}O_4$

M.W.: 256.34

Yield: quantitative

Isolated as a 60/40 *trans/cis* mixture

146

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ *trans* : 1.0-1.35 (m, 5 H $CHcy.$), 1.36 (s, 3 H, CH_3C), 1.45 (s, 3 H, CH_3C), 1.5-1.8 (m, 6 H, $CHcy.$), 2.73-2.82 (ddd, $J = 10, 10 \text{ \& } 5.8$ Hz, 1 H, $CHCO_2Me$), 3.68 (s, 3 H, OCH_3), 3.87-3.97 (m, 3 H, CH_2OH & $CHOH$). *Cis* : δ 1.0-1.3 (m, 4 H $CHcy.$), 1.42 (s, 3 H, CH_3C), 1.43 (s, 3 H, CH_3C), 1.5-1.8 (m, 6 H, $CHcy.$), 2.05-2.15 (m, 1 H, $CHcy.$), 2.51-2.54 (ddd, $J = 2.9, 2.9 \text{ \& } 2.9$ Hz, 1 H, $CHCO_2Me$), 3.58 (dd, $J = 9.5$ Hz & 2.9 Hz, 1 H, $CHOH$), 3.74 (s, 3 H, OCH_3), 4.05 (dd, $J = 6.0 \text{ \& } 4.0$ Hz, 1 H, CH_2OH), 4.14 (dd, $J = 6.0 \text{ \& } 2.9$ Hz, 1 H, CH_2OH).

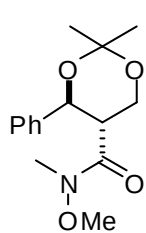
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ *Trans* : 19.7 (CCH_3), 26.4 ($CH_2cy.$), 26.6 ($CH_2cy.$), 26.7 ($CH_2cy.$), 28.9 ($CH_2cy.$), 29.1 ($CH_2cy.$), 41.5 ($CHcy.$), 44.1 ($CHCO_2Me$), 51.9 (OCH_3), 61.7 (OCH_2), 73.7 ($CHOH$), 98.7 ($OC(CH_3)_2O$), 172.6 (CO_2Me). *Cis* : 19.3 (CCH_3), 25.5 (CCH_3), 25.9 ($CH_2cy.$), 26.6 ($CH_2cy.$), 28.3 ($CH_2cy.$), 29.1 ($CH_2cy.$), 30.1 ($CH_2cy.$), 39.5 ($CHcy.$), 41.6 ($CHCO_2Me$), 51.8 (OCH_3), 62.2 (OCH_2), 74.5 ($CHOH$), 99.4 ($OC(CH_3)_2O$), 169.6 (CO_2Me).

LRMS (APCI) M/Z : 256.9 (45 %), 198.9 (100 %), 162.8 (30 %).

IR (film, cm^{-1}): 2927, 1732, 1390, 1263, 1249, 1230, 1193, 1163, 1122, 1078, 1008.

IV.3.1.2. Acetonide 141B

This compound was synthesized using general procedure IV.3. The compound was isolated by chromatography using P.E./AcOEt as eluent (90/10).

C₁₅H₂₁NO₄

M.W.: 279.33

Yield: quantitative

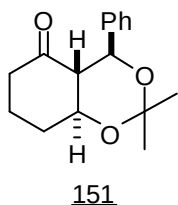
Isolated as a 2/1 *trans/cis* mixture

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ *trans* : 1.53 (s, 3 H, CH₃C), 1.65 (s, 3 H, CH₃C), 2.99 (s, 3 H, NCH₃), 3.14 (s, 3 H, OCH₃), 3.27-3.42 (m, 1 H, CHC(O)N), 3.96 (dd, *J* = 11.4 & 5.1 Hz, 1 H, CH₂OH), 4.20 (t, *J* = 11.4 Hz, 1 H, CH₂OH), 5.23 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, CHOH) 7.19-7.45 (m, 5 H, CHar.).

Spectral data of *Cis* isomer could not be determined

IV.3.1.3. Acetonide 151

This compound was synthesized from cyclohexenone and benzaldehyde using general procedure IV followed by procedure IV.3. The compound was isolated by chromatography using P.E./Ether as eluent (90/10).

C₁₆H₂₀O₃

M.W.: 260.33

Yield: 44 %

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) : δ 1.49 (s, 3 H, CH₃C), 1.57 (s, 3 H, CH₃C), 1.81-2.30 (m, 6 H, CH₂cy.), 2.77 (dd, *J* = 10.5 & 10.4 Hz, 1H, CHC=O), 3.95 (dt, *J* = 10.7 & 3.7 Hz,

1 H, CHO), 5.13 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H, PhCHO), 7.20-7.51 (m, 5 H, CHar.).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) : 19.7 (CCH₃), 22.1 (CH₂cy.), 30.1 (CCH₃), 31.9 (CH₂cy.), 42.1 (COCH₂cy.), 60.3 (CHC=O), 71.3 (CHO), 73.4 (PhCHO),

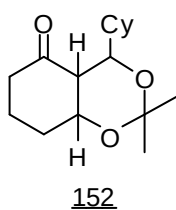
99.3 ($C(CH_3)_2$), 128.0 (CHar.), 128.4 (CHar.), 128.6 (CHar.), 140.5 (Car.), 207.7 ($C=O$).

LRMS (CI) M/Z : 261, 203, 185

IR (film, cm^{-1}) : 3651, 2945, 2868, 1712, 1381, 1261, 1199, 1090, 1026, 752, 698.

IV.3.1.4. Acetonide 151

This compound was synthesized from cyclohexenone and benzaldehyde using general procedure IV followed by procedure IV.3. The compound was isolated by chromatography using P.E./Ether as eluent (90/10).



$C_{16}H_{26}O_3$

M.W.: 266.38

Yield: 22 %

^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) : δ 1.35 (s, 3 H, CH_3C), 1.40 (s, 3 H, CH_3C), 1.50-2.30 (m, 16 H, $CH_2cy.$), 2.35-2.45 (m, 1 H, $CHcy.$), 2.54 (dd, $J = 10.4$ Hz & 10.4 Hz, 1 H, $CHC=O$), 3.75 (dt, $J = 10.7$ & 3.8 Hz, 1 H, CHO), 3.91 (dd, $J = 2.3$ & 10.3 Hz, 1 H, $CyCHO$).

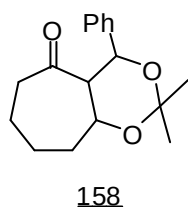
^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) : 19.6 (CCH_3), 21.4 ($CH_2cy.$), 23.9 ($CH_2cy.$), 26.7 ($CH_2cy.$), 29.8 ($CH_2cy.$), 30.1 (CCH_3), 31.2 ($CH_2cy.$), 42.7 ($CH_2C=O$), 53.4 ($CHcy.$), 55.0 ($CHC=O$), 69.2 (CHO), 73.5 ($cyCHO$), 100.6 ($C(CH_3)_2$), 209.3 ($C=O$).

IR (cm^{-1}) : 3651, 2902, 2874, 1715, 1381, 1265, 1199, 1088, 1026, 748, 696.

IV.3.1.5. Acetonide 158

This compound was synthesised from cyclohexenone and benzaldehyde using general procedure IV followed by procedure IV.3. The compound was isolated by chromatography using P.E./Ether as eluent (90/10).

$C_{17}H_{22}O_3$



M.W.: 274.35

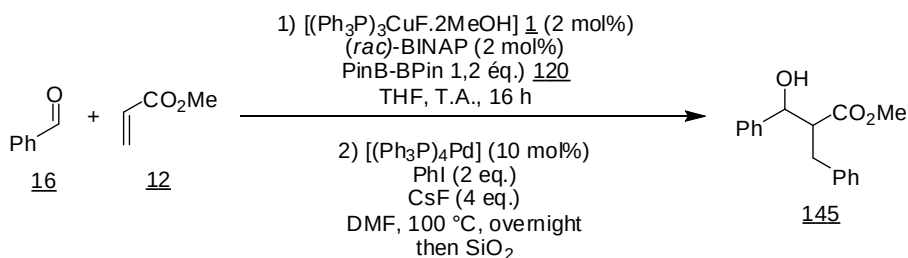
Yield: <10 %

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 1.58 (s, 6 H, CCH_3), 1.78-2.07 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{cy.}$), 2.31 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$), 3.28 (t, $J = 10.2$ Hz, 1 H, CHC=O), 3.84 (dt, $J = 5.2$ & 10.2 Hz, 1 H, CHO), 5.34 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H, PhCHO), 7.33-7.59 (m, 5 H, CHar.)

Due to the low amount of product, other analyses were not performed.

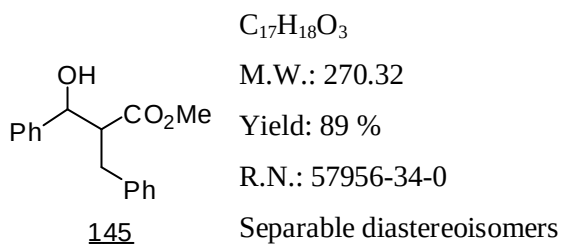
IV.4. Application in Suzuki coupling

A modified procedure from the literature was used.¹²²



A shlenk tube was loaded with $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{CuF.2MeOH}]$ (9.3 mg, 0.01 mmol, 0.02 eq.) and *(rac)*-BINAP (6.2 mg, 0.01 mmol, 0.02 eq.). The system is closed and after 3 vacuum/argon cycles, THF (2.5 mL) was added by syringe. After dissolution of the solids, methyl acrylate (45 μL , 0.5 mmol, 1 eq.) and benzaldehyde (50 μL , 0.5 mmol, 1 eq.) are added. Bis(pinacolato)diboron (152 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq.) is then added, and the mixture is stirred 1 h. The solvent is removed under reduced pressure and palladium tetrakis(triphenylphosphine) (57 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.) and cesium fluoride (303 mg, 2 mmol, 4 eq.) are introduced in the flask. The system is closed and after 3 vacuum/argon cycles, DMF (5 mL) and iodobenzene (111 μL , 1 mmol, 2 eq.) are added by syringe. The solution is heated at 100 °C overnight and the product is purified by chromatography.

IV.4.1.1. Methyl 2-benzyl-3-hydroxy-3-phenylpropanoate 145



^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ First fraction : 2.97-3.09 (bm, 4 H, CH_2Ph HCO_2Me & OH), 3.43 (s, 3 H, CH_3O), 5.05 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H, $CHOH$), 7.10-7.45 (m, 10 H, CH_{ar} .) Second fraction : 2.73 (dd, $J = 13.5$ & 5.8 Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.90 (dd, $J = 13.5$ & 9.7 Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.04-3.10 (m, 2 H, HCO_2Me & OH), 3.53 (s, 3 H, CH_3O), 4.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, $CHOH$), 7.10-7.50 (m, 10 H, CH_{ar} .)

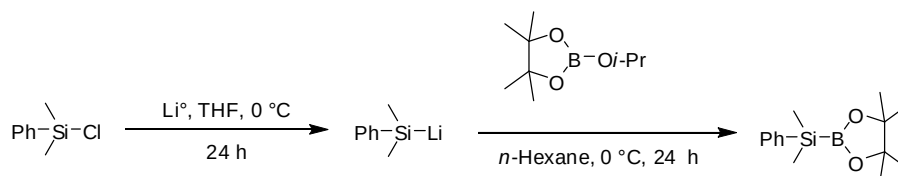
Spectral data are identical those found in the littérature.¹⁶⁴

V. Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

V.1. Syntheses of reagents

V.1.1. Syntheses of borosilanes

A modified procedure from the literature was used.¹³⁰

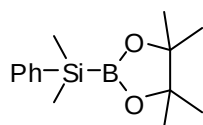


Metallic lithium in mineral oil (826 mg, 120 mmol, 4 eq.) was washed with *n*-hexane and added in small portion to THF (30 mL) under an argon flow. The flask was placed in an ice bath and dimethylphenylchlorosilane (5 mL, 30 mmol, 1 eq.) was added dropwise. The red mixture was vigorously stirred overnight and added dropwise *via* syringe to a solution of 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (12.2 mL, 60 mmol, 2 eq.) in *n*-hexane (30 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature, and the volatile materials were removed *in vacuo*. The residue was taken up in *n*-hexane (30 mL) and filtered through celite under argon (celite was dried *in vacuo* before use). The solvent was removed under reduced pressure and the product was purified by fractioned distillation.

V.1.1.1. Dimethyl(phenyl)(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)silane **181**

This product was purified by distillation (bp = 120 °C at 0.1 mbar)

C₁₄H₂₃BO₂Si



181

M.W.: 263.23

Yield: 80 %

R.N.: 185990-03-8

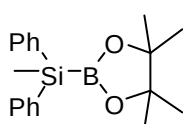
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.32 (s, 6 H, CH_3Si), 1.22 (s, 12 H, CH_3C), 7.30-7.35 (m, 3 H, CHar.), 7.50-7.60

(m, 2 H, CHar.).

Spectral data are identical to those of the publication.¹³⁰

V.1.1.2. Diphenyl(methyl)(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)silane 181B

This product was purified by distillation (bp = 150 °C at 0.08 mbar)



181B

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BO}_2\text{Si}$

M.W.: 324.30

Yield: 30 %

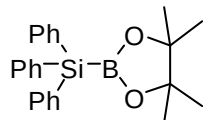
R.N.: 200010-86-2

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.61 (s, 3 H, CH_3Si), 1.27 (s, 12 H, CH_3C), 7.26-7.40 (m, 6 H, CHar.), 7.50-7.70 (m, 4 H, CHar.).

Spectral data are identical to those of the publication.¹³⁰

V.1.1.3. Triphenyl(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)silane 181C

This product was purified by recrystallisation from hot *n*-hexane.



181C

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BO}_2\text{Si}$

M.W.: 386.37

Yield: 25 %

R.N.: 301181-44-2

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (s, 12 H, CH_3C), 7.26-7.40 (m, 9 H, CHar.), 7.50-7.70 (m, 6 H, CHar.).

Spectral data are identical to those of the publication.¹³⁰

V.2. Computational methods for B vs Si transfer

Computations have been carried out using the Jaguar 4.0 pseudospectral program package. All species have been fully geometry optimized, using the well established **BP86** hybrid density functional as implemented in Jaguar. The standard split valence polarized **6-31G*** basis set was used for all atoms except Cu for which the **LACV3P** effective core potential was used.

To select the most appropriated method for the studied system and check its reliability, we have investigated the model reaction between $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO} + \text{H}_3\text{Si}-\text{Cu}-\text{PH}_3$, for which accurate methods can be used. The energy of TSs and intermediates has been obtained for both 1,4 and 1,6 addition at a variety of level of theory. Taking the accurate MP4/6-311+G** energies as a reference, we find that B3PW91 method describes fairly well the studied system, especially regioselectivity. Even at this level, however, the gas phase energy of reactants is slightly underestimated and the reaction energy of enyne-Cu(PPh₃)_nSiMe₃ complex formation is underestimated by 7-10 kcal/mol

Single point calculations were carried out at the B3PW91/6-311+G** level of theory using the polarizable continuum–Poisson method as incorporated in Jaguar. The results are not expected to depend strongly on the parameters used for the continuum solvent, so we have used a single set of parameters for optimization calculations, *i.e.* a dielectric constant of 2.38, and a solvent probe radius of 2.76 Å, which are suitable for **toluene**.

For the large reaction systems there are usually several local minima corresponding to each intermediate. We have made a systematic attempt to locate all possible local minima focusing on complexes in which the TMS group is close to the reactive carbon.

Frequency calculations for large molecules of the type studied here are of prohibitive computational expense, especially if solvation effects have to be taken into account, and have not been thoroughly performed, so that we cannot include zero–point energy or thermal corrections—these are expected to be fairly small and to be near identical for isomeric pathways leading to

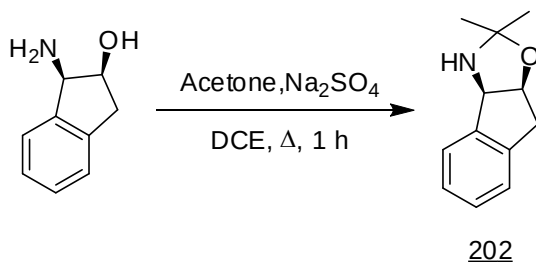
1,4 and 1,6 adducts. However, frequency calculations have been performed on each monophosphine TS in order to check the correct nature of these stationary points (one imaginary frequency). For the TSs involving two phosphines, the correct nature and sign of the selected vector for the TS optimization calculations has been thoroughly checked.

Equilibrium constants depend on free energies, not electronic energies. As we have not calculated vibrational frequencies on all structures, we cannot directly compute free energies. However, the main contribution to the entropic effects that lead to the difference between electronic energies and free energies is the loss or gain of rotational (or vibrational in solution) and translation degrees of freedom when forming one molecule out of two, or two molecules out of one. Roughly speaking, at and near room temperature, **the free energy of forming a complex from two molecules in solution is ca. 5 kcal/mol less exothermic than the corresponding electronic energy of complex formation.**

V.3. Synthesis of chiral auxiliaries

V.3.1. Synthesis of oxazolidine 202

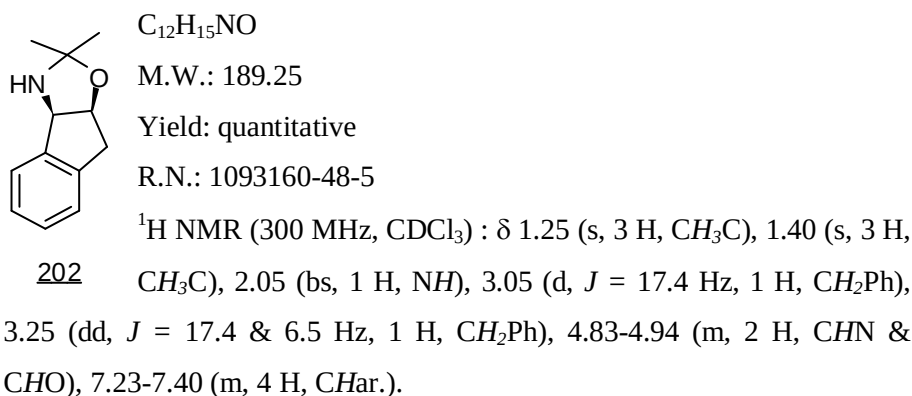
A modified procedure from the literature was used.¹⁶⁵



(1*R*, 2*S*)-1-amino-2-indanol (930 mg, 6.1 mmol, 1 eq.) and Na₂SO₄ (5.1 g, 36 mmol, 6 eq.) were added to acetone (15 mL) and 1,2-dichloroethane (15 mL). The reaction medium was heated to reflux during 2 h, and allowed to

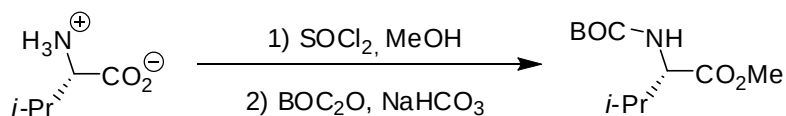
reach R.T. The mixture was filtered, solids were washed with DCE and the solvent was removed under reduced pressure affording acetone 202 in quantitative yield.

V.3.1.1. Oxazolidine 202



Spectral data are consistent with those found in the publication.¹⁶⁵

V.3.2. Synthesis of (S)-methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-valine



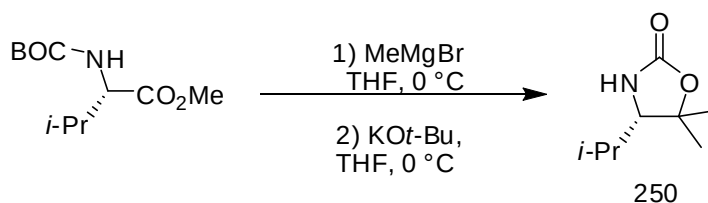
This synthesis was performed by Ms Sonia GHARBI.

To a solution of L-valine (8.2 g, 70 mmol, 1 eq.) in dry MeOH (112 mL) was added thionyl chloride (11.8 g, 99.4 mmol, 1.4 eq.) dropwise at 0 °C. The solution was heated to reflux during 3 h. The volatile materials were then removed *in vacuo* and the residue was taken up in a $NaHCO_3$ solution (16.6 g in 178 mL H_2O , 198 mmol, 2.83 eq.). To this solution was added a BOC_2O solution (20.9 g, 95.9 mmol, 1.37 eq.) in dioxane (172 mL) dropwise and the mixture was stirred 12 h at R.T. Half of the solvent was

removed under reduced pressure and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The product was finally purified by chromatography using P.E./AcOEt (10/1) as eluent, in 78 % yield. The data matched the one from a commercial sample.

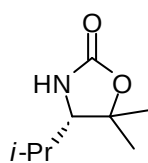
V.3.3. **Synthesis of (S)-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one** 250

A modified procedure from the literature was used.¹³⁷



BOC-L-Valine methyl ester (12.63 g, 54.6 mmol, 1 eq.), was dissolved in dry THF (330 mL). MeMgBr (3 M in Et₂O, 72.8 mL, 218.4 mmol, 4 eq.) was added dropwise at 0 °C over 30 min. The reaction was stirred at R.T. during 36 h, cooled to 0 °C and quenched with MeOH (165 mL) and water (55 mL). The precipitate was filtered over celite and washed with AcOEt. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was taken up in Et₂O, filtered over celite and concentrated *in vacuo*. The syrup was taken up in dry THF (200 mL), cooled to 0 °C and *t*-BuOK was added (7.34 g, 65.5 mmol, 1.2 eq.) The mixture was stirred 30 min, a saturated NH₄Cl solution (100 mL) and EtOAc (100 mL) were added. The aqueous phase was saturated with NaCl and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 100 mL) and the combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude oil was recrystallized from E.P./ Ether (40/60)

V.3.3.1. (S)-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one 250

250C₈H₁₅NO₂

M.W.: 157.21

Yield: 71 %

R.N. : 168297-86-7

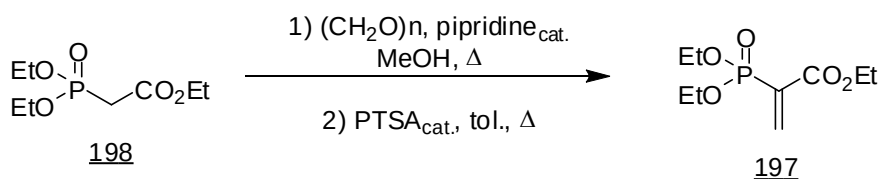
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, CH₃CH), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, CH₃CH), 1.38 (s, 3 H, CH₃CO), 1.48 (s, 3 H, CH₃CO), 1.75-1.89 (m, 1 H, CH₃CH), 3.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, CHN), 5.97 (bs, NH).

Spectral data are identical to those found in the publication.¹³⁷

V.4. Syntheses of Michael acceptors

V.4.1. Synthesis of ethyl 2-(diethoxyphosphoryl)acrylate 197

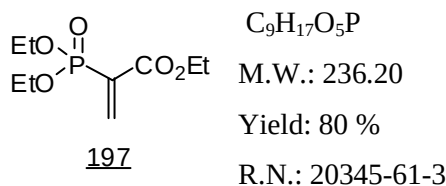
A procedure from the literature was used.¹⁶⁶



Paraformaldehyde (3.3 g, 110 mmol, 1.6 eq.) was dissolved in dry methanol (225 mL). Ten drops of piperidine were added followed by triethylphosphonoacetate (13.8 mL, 70 mmol, 1 eq.). The solution was heated to reflux overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was taken up in dry toluene (150 mL). PTSA (650 mg, 3.5 mmol, 0.05 eq.) was added and water was removed with a Dean-Stark apparatus. After cooling to room temperature, anhydrous K₂CO₃ (5 g) was

added and the mixture was stirred 1 h. The solution was filtered and the solvent was removed under reduced pressure. A fractioned distillation afforded the product as a pure oil.

V.4.1.1. 2-(diethoxyphosphoryl)acrylate 197

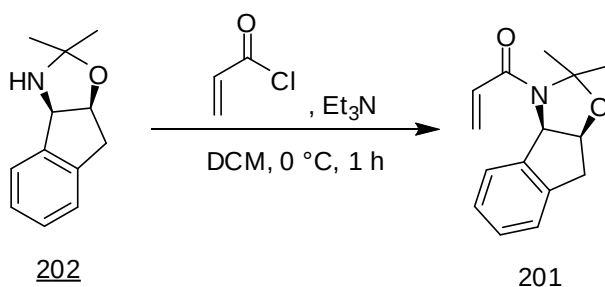


^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.18-1.27 (m, 9 H, CH_3CH_2O), 4.01-4.20 (m, 6 H, CH_3CH_2O), 6.60 (dd, $J = 20.4$ & 1.7 Hz, 1 H, $=CH_2$), 6.85 (dd, $J = 40.2$ & 1.7 Hz, 1 H, $=CH_2$).

Spectral data are identical to those found in the publication.¹⁶⁶

V.4.2. Synthesis of enolyamide 201

A modified procedure from the literature was used.¹⁶⁷



Acryloyl chloride (500 μ L, 6.1 mmol, 1 eq.) in dry DCM (5 mL) was added dropwise to a solution of acetonide 202 (1.37 g, 6.1 mmol, 1 eq.) and triethylamine (850 μ L, 6.1 mmol, 1 eq.) in DCM (10 mL) at 0°C . The mixture was stirred 1 h and Et_2O (15 mL) and an aqueous HCl solution (1 M, 10 mL) were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with a Et_2O /DCM mixture (1/1, 3 x 10 mL). The combined

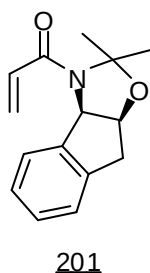
organic phases were washed with a saturated aqueous NaHCO_3 solution (5 mL) and brine (5 mL). The organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The product was purified by chromatography using P.E./AcOEt (70/30) as eluent.

V.4.2.1. Enolyamide 201

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

M.W.: 243.30

Yield: 90 %

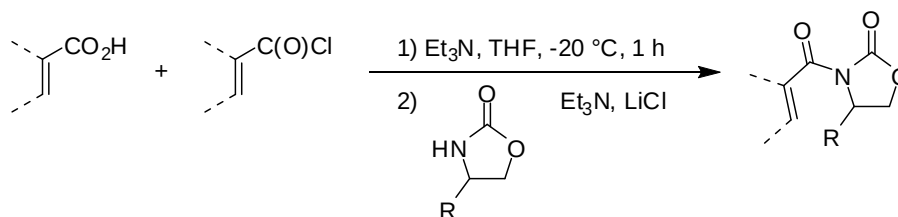


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.41 (s, 3 H, CH_3C), 1.68 (s, 3 H, CH_3C), 3.15 (d, $J = 1.8$ Hz, 2 H, CH_2Ph), 4.91-4.96 (m, 1 H, CHO), 5.44 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, CHN), 5.87 (dd, $J = 10.1$ & 1.8 Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6.59 (dd, $J = 16.5$ & 1.8 Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6.86 (dd, $J = 16.5$ & 10.1 Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.23-7.40 (m, 4 H, CHar.).

Spectral data are consistent with those found in the publication.¹⁶⁷

V.4.3. General procedure for the syntheses of enoyloxazolidinones

A modified procedure from the literature was used.¹⁶⁸

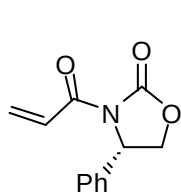


Under an argon atmosphere, the acid (5.2 mmol, 1.3 eq.) was dissolved in dry THF (20 mL) with Et_3N (1.4 mL, 10 mmol, 2.5 eq.). The acyl chloride (4.8 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise at -20°C and the mixture was

stirred 1 h. Dry LiCl (186 mg, 4.4 mmol, 1.1 eq.) was added followed by the oxazolidinone (4 mmol, 1 eq.) and the mixture was stirred overnight. The aqueous HCl solution (0.2 M, 40 mL) was added and THF was removed under reduced pressure. The aqueous phase was saturated with NaCl and extracted with AcOEt (5 x 20 mL). The combined organic phases were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL), brine (10 mL) and dried over Na₂SO₄. The solution was filtered, the solids were washed with EtOAc, and the solvent was removed under reduced pressure.

V.4.3.1. (R)-3-acryloyl-4-phenyloxazolidin-2-one 205

The product was synthesized using general procedure V.4.3 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (70/30) as eluent



205

C₁₂H₁₁NO₃

M.W.: 217.22

Yield: 48 %

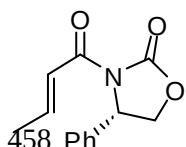
R.N.: 133940-76-8

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 4.31 (dd, *J* = 8.7 & 4.1 Hz, 1 H, CH₂O), 4.73 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H, CH₂O), 5.49 (dd, *J* = 8.7 & 4.1 Hz, 1 H, CHN), 5.88 (dd, *J* = 10.5 & 1.8 Hz, 1 H, CH₂=CH), 6.49 (dd, *J* = 17.1 & 1.8 Hz, 1 H, CH₂=CH), 7.28-7.45 (m, 5 H, CHar.), 7.51 (dd, *J* = 17.1 & 10.5 Hz, 1 H, CH₂=CH).

Spectral data are identical to those found in the littérature.¹⁶⁹

V.4.3.2. (S)-3-but-2-enoyl-4-phenyloxazolidin-2-one 229

The product was synthesized using general procedure V.4.3 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (75/25) as eluent



229

C₁₃H₁₃NO₃

MM = 231.25

Yield: 92 %

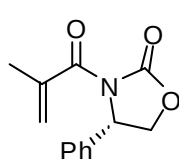
R.N.: 148766-15-8

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.93 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, CH_3), 4.28 (dd, J = 8.7 & 3.9 Hz, 1 H, CH_2O), 4.70 (t, J = 8.7 Hz, 1 H, CH_2O), 5.48 (dd, J = 8.7 & 3.9 Hz, 1 H, CHN), 7.00-7.18 (m, 1 H, CH_3CH), 7.28-7.45 (m, 6 H, CHar. & CHC=O).

Spectral data are identical to those found in the littérature.¹⁷⁰

V.4.3.3. (S)-3-methacryloyl-4-phenyloxazolidin-2-one 231

The product was synthesized using general procedure V.4.3 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (70/30) as eluent



$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$

M.W.: 231.25

Yield: 74 %

R.N.: 172265-80-4

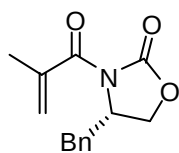
231

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.00 (s, 3 H, CH_3), 4.26 (dd, J = 8.8 & 6.8 Hz, 1 H, CH_2O), 4.73 (t, J = 8.8 Hz, 1 H, CH_2O), 5.44-5.54 (m, 3 H, CHN & $\text{CH}_2=$), 7.28-7.45 (m, 5 H, CHar.).

Spectral data are consistent with those found in the literature.¹⁶⁸

V.4.3.4. (S)-4-benzyl-3-methacryloyloxazolidin-2-one 246

The product was synthesized using general procedure V.4.3 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (70/30) as eluent



$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

M.W.: 245.27

Yield: 76 %

R.N.: 148081-11-2

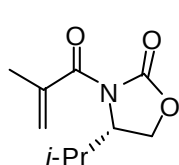
246

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.04 (s, 3 H, CH_3), 2.84 (dd, $J = 13.4$ & 9.2 Hz, 1H, CH_2Ph), 3.35 (dd, $J = 13.4$ & 3.4 Hz, 1H, CH_2Ph), 4.10-4.29 (m, 2 H, CH_2O), 4.65-4.75 (m, 1 H, CHN), 5.41-5.47 (m, 3 H, $\text{CH}_2=$), 7.28-7.45 (m, 5 H, CHar.).

Spectral data are identical to those found in the littérature.¹⁷¹

V.4.3.5. (S)-4-isopropyl-3-methacryloyloxazolidin-2-one 247

The product was synthesized using general procedure 457V.4.3 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (70/30) as eluent



247

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

M.W.: 197.23

Yield: 67 %

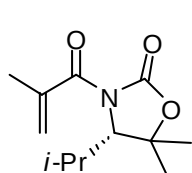
R.N.: 112459-59-3

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.92 (t, $J = 7$ Hz, 6 H, CH_3CH), 2.04 (s, 3 H, CCH_3), 2.34-2.46 (m, 1 H, CH_3CH), 4.20 (dd, $J = 9.0$ & 4.8 Hz, CH_2O), 4.32 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H, CH_2O), 4.46-4.54 (m, 1 H, CHN), 5.41-5.47 (m, 2 H, $\text{CH}_2=$).

Spectral data are consistent with those found in the literature.¹⁶⁸

V.4.3.6. (S)-4-isopropyl-3-methacryloyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one 251

The product was synthesized using general procedure V.4.3 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (70/30) as eluent



251

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$

M.W.: 225.28

Yield: 55 %

R.N.: 827026-67-5

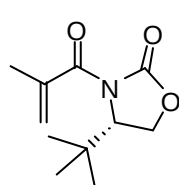
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H,

CH_3CH), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH_3CH), 1.38 (s, 3 H, CH_3CO), 1.48 (s, 3 H, CH_3CO), 2.03 (s, 3 H, $=\text{CCH}_3$), 2.10-2.17 (m, 1 H, CH_3CH), 4.16 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, CHN), 5.35-5.38 (m, $=\text{CH}_2$).

Spectral data are identical to those found in the literature.¹⁴⁸

V.4.3.7. (S)-4-tert-butyl-3-methacryloyloxazolidin-2-one 253

The product was synthesized using general procedure V.4.3 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (70/30) as eluent



253

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$

M.W.: 211.26

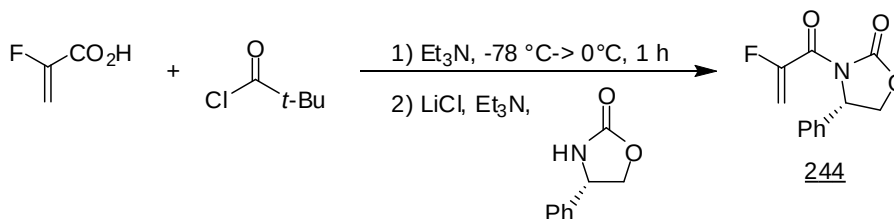
Yield: 53 %

R.N.: 148081-06-5

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.90 (s, 9 H, CH_3C), 2.02 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 4.25-4.30 (m, 2 H, CH_2O), 4.50 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H, CHN), 5.45-5.50 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}$).

Spectral data are consistent with those found in the literature.¹⁶⁸

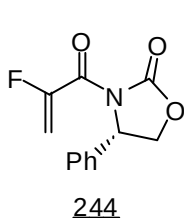
V.4.4. Modified procedure for the synthesis of (S)-3-(2-fluoroacryloyl)-4-phenyloxazolidin-2-one 244



Under an argon atmosphere, the acid (468 mg, 5.2 mmol, 1.3 eq.) was dissolved in dry THF (15 mL) with Et_3N (1.4 mL, 10 mmol, 2.5 eq.).

Pivaloyl chloride (590 μ L, 4.8 mmol, and 1.2 eq.) was added dropwise at -78 °C and the mixture was stirred 1 h at 0°C. Dry LiCl (186 mg, 4.4 mmol, 1.1 eq.) was added followed by the oxazolidinone (4 mmol, 1 eq.) and the mixture was stirred overnight. An aqueous HCl solution (0.2 M, 40 mL) was added and THF was removed under reduced pressure. The aqueous phase was saturated with NaCl and extracted with AcOEt (5 x 20 mL). The combined organic phases were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL), brine (10 mL) and dried over Na₂SO₄. The solution was filtered, the solids were washed with EtOAc, and the solvent was removed under reduced pressure. The product was finally purified by chromatography using P.E./AcOEt (70/30) as eluent.

V.4.4.1. (S)-3-(2-fluoroacryloyl)-4-phenyloxazolidin-2-one 244



C₁₂H₁₀FNO₃

M.W.: 235.21

Yield: 25 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.30 (dd, J = 8.8 & 6.9 Hz, 1 H, CH₂O), 4.76 (t, J = 8.8 Hz, 1 H, CH₂O), 5.35 (dd, 6.0

& 3.8 Hz, 1 H, =CH₂), 5.44 (dd, J = 8.4 & 6.9 Hz, 1 H, CHN), 5.4 (dd, J = 64.5 & 3.8 Hz, 1 H, =CH₂), 7.30-7.50 (m, 5 H, CHar.)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 58.5 (CHN), 70.7 (CH₂O), 102.5 (d, J = 14.4 Hz, =CH₂), 126.4 (CHar.), 129.3 (CHar.), 129.5 (CHar.), 136.9 (Car.), 152.4 (NCO₂), 155.5 (d, J = 267.7 Hz, CF=), 161.3 (d, J = 36.6 Hz, COCF)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -109.9.

HRMS (EI) calculated for C₁₂H₁₀O₃NF [M]⁺: 235.06392, found: 235.06340 (2.21 ppm).

I.R. (film, cm⁻¹): 3245, 1799, 1737, 1693, 1654, 1380, 1330, 1236, 1037, 694.

$$[\alpha]_D^{21} = +95.8^\circ \text{ (c = 0.014, CHCl}_3\text{)}$$

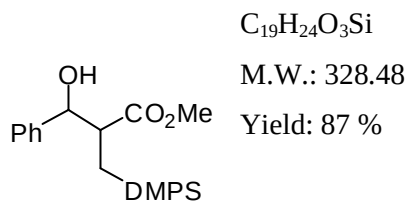
V.5. Procedures for tandem silylation-aldol reactions

V.5.1. General procedure for tandem silylation-aldol reactions

A dried flask was loaded with [(Ph₃P)₃CuF.2MeOH] (9.3 mg, 0.01 mmol, 0.02 eq.) and (*rac*)-BINAP (6.2 mg, 0.01 mmol, 0.02 eq.). The system is closed and after 3 vacuum/argon cycles, solvent (2.5 mL) was added by syringe. After dissolution of the solids, the Michael acceptor (0.5 mmol, 1 eq.) and the electrophile (0.5 mmol, 1 eq.) are added. Dimethyl(phenyl)(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)silane 181 (172 μ L, 0.6 mmol, 1.2 eq.) is added, and the mixture is stirred 1 h. An aqueous HCl solution (1 M, 2.5 mL) is added and the mixture is stirred 1 h. Et₂O (5 mL) is added and the phases are separated. The aqueous phase is extracted with Et₂O (3 x 5 mL) and the combined organic phases are dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The product is finally purified by flash chromatography on silica gel.

V.5.1.1. Methyl 2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-3-phenylpropanoate 182

General procedure V.5.1 was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (85/15).



182

Experimental part : Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): First fraction : δ 0.19 (s, 3 H, CH_3Si), 0.21 (s, 3 H, CH_3Si), 1.03 (dd, $J = 14.8$ & 2.8 Hz, 1 H, CH_2Si), 1.25 (dd, $J = 14.8$ & 7.3 Hz, 1 H, CH_2Si), 2.71-2.78 (m, 1 H, CHCO_2Me), 2.80 (bs, 1 H, OH), 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 4.91 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H, CHOH), 7.27-7.60 (m, 10 H, CHar.). Second fraction : δ 0.21 (s, 3 H, CH_3Si), 0.24 (s, 3 H, CH_3Si), 0.73 (dd, $J = 14.8$ & 3.5 Hz, 1 H, CH_2Si), 1.17 (dd, $J = 14.8$ & 11.6 Hz, 1 H, CH_2Si), 2.71 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H, OH), 2.79 (ddd, $J = 7.8$, 4.7 Hz & 3.5 Hz, 1 H, CHCO_2Me), 3.45 (s, 3 H, OCH_3), 4.68 (dd, $J = 7.8$ & 5.3 Hz, 1 H, CHOH), 7.23-7.35 (m, 10 H, CHar.).

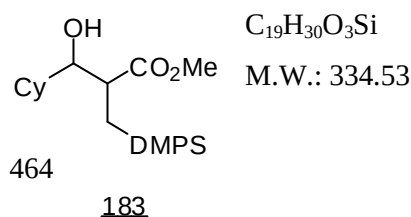
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): First fraction : δ -2.9 (CH_3Si), -2.7 (CH_3Si), 12.2 (CH_2Si), 48.5 (CHCO_2Me), 51.6 (OCH_3), 75.4 (CHOH), 126.2 (CHar.), 127.7 (CHar.), 127.8 (CHar.), 128.0 (CHar.), 128.4 (CHar.), 129.1 (CHar.), 133.8 (CHar.), 138.3 (Car.), 141.4 (Car.), 175.8 (CO_2Me). Second fraction : δ -2.9 (CH_3Si), -2.8 (CH_3Si), 16.0 (CH_2Si), 48.6 (CHCO_2Me), 51.7 (OCH_3), 78.0 (CHOH), 126.8 (CHar.), 127.9 (CHar.), 128.2 (CHar.), 128.7 (CHar.), 129.2 (CHar.), 133.7 (CHar.), 138.0 (Car.), 141.9 (Car.), 176.0 (CO_2Me).

LRMS (CI) M/Z : 313.0 (35 %), 311.4 (100 %), 251.2 (25 %), 145.3 (35 %), 144.2 (65 %), 137.1 (55 %), 135.2 (35 %), 107.0 (20 %), 105.2 (15 %).

IR (film, cm^{-1}) : 3446, 2923, 2850, 1731, 1716, 1247, 1197, 1170, 1112, 1035, 831, 730, 700.

**V.5.1.2. Methyl 3-cyclohexyl-2-
((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-
hydroxypropanoate 183**

General procedure V.5.1 was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (85/15).



Yield: 89 %

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : First fraction: δ 0.27 (s, 3 H, CH_3Si), 0.29 (s, 3 H, CH_3Si), 0.80-0.90 (m, 3 H, CH_2Si & CHcy.), 1.00-1.30 (m, 6 H, CHcy.), 1.60-1.80 (m, 3 H, CHcy.), 1.95-2.00 (m, 1 H, CHcy.), 2.34 (bs, 1 H, OH), 2.60 (ddd, $J = 12.6$ & 3.1 Hz, 1 H, CHCO_2Me), 3.43 (m, 4 H, OCH_3 & CHOH), 7.33-7.35 (m, 3 H, CHar.), 7.45-7.50 (m, 2 H, CHar.). Second fraction : δ 0.28 (s, 3 H, CH_3Si), 0.31 (s, 3 H, CH_3Si), 0.70-1.35 (m, 8 H, CH_2Si & CHcy.), 1.50-1.80 (m, 5 H, CHcy.), 2.42 (bs, 1 H, OH), 2.63-2.70 (m, 1 H, CHCO_2Me), 3.22 (bm, 1 H, CHOH), 3.47 (s, 3 H, OCH_3), 7.33-7.37 (m, 3 H, CHar.), 7.45-7.50 (m, 2 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): First fraction: δ -2.8 (CH_3Si), -2.7 (CH_3Si), 11.7 (CH_2Si), 26.0 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 26.2 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 26.5 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 28.7 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 29.3 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 40.2 (CHcy.), 43.0 (CHCO_2Me), 51.6 (OCH_3), 77.3 (CHOH), 127.9 (CHar.), 129.2 (CHar.), 133.7 (CHar.), 138.6 (Car.), 176.9 (CO_2Me). Second fraction : δ -2.9 (CH_3Si), -2.5 (CH_3Si), 16. (CH_2Si)⁸, 26.2 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 26.3 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 27.8 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 28.6 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 29.9 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 41.7 (CHcy.), 43.0 (CHCO_2Me), 51.5 (OCH_3), 79.1 (CHOH), 127.9 (CHar.), 129.2 (CHar.), 133.7 (CHar.), 138.3 (Car.), 176.8 (CO_2Me).

LRMS (CI) M/Z : 319.4 (25 %), 317.5 (20 %), 258.8 (20 %), 257.4 (100 %), 255.4 (25 %), 241.2 (40 %), 239.4 (70 %).

IR (film, cm^{-1}) : 3446, 2929, 1735, 1720, 1363, 1249, 1199, 1166, 1037, 831, 730, 700.

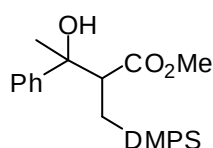
V.5.1.3. Methyl 2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-3-phenylbutanoate 184

General procedure V.5.1 was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (85/15).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$

M.W.: 342.50

Yield: 78 %



184

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : First fraction : δ 0.07 (s, 3 H, CH_3Si), 0.10 (s, 3 H, CH_3Si), 0.55 (dd, $J = 14.8$ & 2.0 Hz, 1 H, CH_2Si), 1.18 (dd, $J = 14.8$ Hz & 12.8 Hz, 1 H, CH_2Si), 1.39 (s, 3 H, CH_3C), 2.74 (dd, $J = 12.8$ & 2.0 Hz, 1 H, CHCO_2Me), 3.39 (s, 3 H, OCH_3),

3.46 (s, 1 H, OH), 7.20-7.40 (m, 10 H, CHar.). Second fraction : δ 0.25 (s, 3 H, CH_3Si), 0.28 (s, 3 H, CH_3Si), 1.13 (dd, $J = 14.9$ & 2.6 Hz, 1 H, CH_2Si), 1.32 (dd, $J = 14.9$ & 12.5 Hz, 1 H, CH_2Si), 1.46 (s, 3 H, CH_3C), 2.86 (dd, $J = 12.5$ & 2.6 Hz, 1 H, CHCO_2Me), 3.08 (s, 3 H, OCH_3), 3.70 (s, 1 H, OH), 7.19-7.62 (m, 10 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): First fraction gave too weak signals

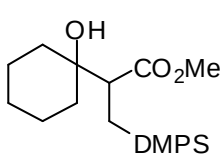
Second fraction : δ -3.1 (CH_3Si), -2.75 (CH_3Si), 13.6 (CH_2Si), 26.3 (CH_3C), 50.8 (CHCO_2Me), 51.3 (OCH_3), 75.8 (COH), 125.0 (CHar.), 126.9 (CHar.), 127.9 (CHar.), 128.1 (CHar.), 129.2 (CHar.), 133.7 (CHar.), 138.1 (Car.), 147.1 (Car.), 176.5 (CO_2Me).

LRMS (CI) M/Z : 327.1 (15 %), 325.5 (55 %), 249.2 (20 %), 247.4 (100 %), 144.2 (40 %), 121.2 (40 %), 105.1 (20 %).

IR (film, cm^{-1}) : 3496, 2950, 1733, 1714, 1352, 1249, 1201, 1112, 833, 732, 700.

V.5.1.4. Methyl 3-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-(1-hydroxycyclohexyl)propanoate 185

General procedure V.5.1 was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (85/15).



466

185

$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$

M.W.: 320.50

Yield: 89 %

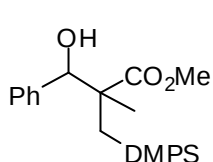
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.16 (s, 3 H, CH_3Si), 0.19 (s, 3 H, CH_3Si), 0.80-2.10 (m, 12 H, CHcy. & CH_2Si), 2.68 (dd, $J = 5.9$ & 3.9 Hz, 1 H, HCO_2Me), 3.66 (s, 3 H, CH_3O), 7.30-7.70 (m, 5 H, CHar.)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -3.4 (CH_3Si), -2.1 (CH_3Si), 12.8 (CH_2Si), 22.1 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 25.2 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 34.6 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 36.5 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 48.9 (CHCO_2Me), 51.3 (OCH_3), 74.6 (HOC), 127.7 (CHar.), 129.3 (CHar.), 133.4 (CHar.), 139.2 (Car.), 174.7 (CO_2Me).

LRMS (CI) M/Z : 226.9 (25 %), 225.3 (100 %), 144.2 (35 %).IR (film, cm^{-1}) : 3510, 2935, 1716, 1249, 1199, 1139, 833, 730, 700.

V.5.1.5. Methyl 2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-2-methyl-3-phenylpropanoate 186

General procedure V.5.1 was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (85/15).

 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$

M.W.:324.50

Yield: 81 %

186

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): First fraction : δ 0.27 (s, 3 H, CH_3Si), 0.28 (s, 3 H, CH_3Si), 1.02 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H, CH_2Si), 1.03 (s, 3 H, CH_3C), 1.62 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H, CH_2Si), 3.02 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, OH), 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 4.76 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, CHOH), 7.24-7.37 (m, 10 H, CHar.). Second fraction : δ 0.26 (s, 3 H, CH_3Si), 0.27 (s, 3 H, CH_3Si), 0.79 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H, CH_2Si), 1.05 (s, 3 H, CH_3C), 1.50 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H, CH_2Si), 2.80 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H, OH), 3.43 (s, 3 H, OCH_3), 4.74 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H, CHOH), 7.27-7.50 (m, 10 H, CHar.)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): First fraction : δ -1.4 (CH_3Si), -1.0 (CH_3Si), 20.4 (CH_2Si), 21.4 (CH_3C), 50.1 (CCO_2Me), 51.7 (OCH_3), 80.0 (CHOH),

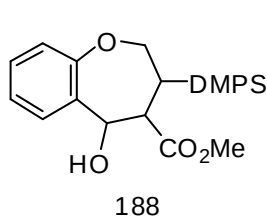
127.8 (CHar.), 128.0 (CHar.), 129.0 (CHar.), 129.7 (CHar.), 133.2 (CHar.), 133.7 (CHar.), 139.5 (Car.), 139.9 (Car.), 177.3 (CO₂Me). Second fraction : δ -1.6 (CH₃Si), -1.3 (CH₃Si), 18.8 (CH₂Si), 25.1 (CH₃C), 49.9 (CCO₂Me), 51.8 (OCH₃), 81.5 (CHOH), 127.8 (CHar.), 127.9 (CHar.), 128.0 (CHar.), 128.3 (CHar.), 129.0 (CHar.), 133.7 (CHar.), 139.0 (Car.), 140.3 (Car.), 177.3 (CO₂Me).

LRMS (CI) *M/Z* : 325.5 (10 %), 158.1 (15 %), 107.0 (100 %), 105.1 (55 %).

IR (film, cm⁻¹) : 3481, 2950, 1722, 1249, 1197, 1155, 1112, 833, 702.

V.5.1.6. Methyl 3-(dimethyl(phenyl)silyl)-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydrobenzooxepine-4-carboxylate 188

General procedure V.5.1 was used. Product 187 was prepared from salicylaldehyde and methyl bromo-crotonate. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (85/15).



C₂₀H₂₄O₄Si

M.W.: 356.49

Yield: 87 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.39 (s, 6 H, CH₃Si), 2.22-2.29 (m, 1 H, CHSi), 3.04 (dd, *J* = 8.7

& 2.2 Hz, 1 H, CHCO₂Me), 3.40 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, OH), 3.45 (s, 3 H, OCH₃), 4.01 (dd, *J* = 12.5 & 7.5 Hz, 1 H, CH₂Oar), 4.42 (dd, *J* = 12.5 & 3.9 Hz, 1 H, CH₂Oar), 4.95 (dd, *J* = 6.8 & 1.8 Hz, 1 H, , CHOH), 6.88-7.54 (m, 9 H, CHar.). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ -3.4 (CH₃Si), 27.1 (CHSi), 48.7 (CHCO₂Me), 51.9 (OCH₃), 73.0 (CHOH), 120.5 (CHar.) 123.1 (CHar.), 128.0 (CHar.), 129.2 (CHar.), 129.4 (CHar.), 129.6 (CHar.), 131.9 (CHar.), 133.9 (Car.), 134.0 (Car.), 158.7 (Car.), 174.8 (CO₂Me).

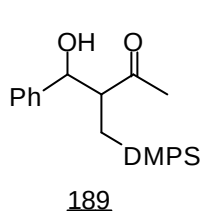
Procedures for tandem silylation-aldol reactions

LRMS (CI) M/Z : 341.2 (10 %), 339.5 (35 %), 261.4 (15 %), 155.2 (15 %), 153.3 (25 %), 139.0 (30 %), 137.3 (25 %), 101.2 (40 %), 85.7 (95 %), 84.0 (100 %).

IR (film, cm^{-1}) : 3448, 2950, 1733, 1488, 1249, 1220, 1058, 837, 815, 763, 702.

V.5.1.7. 3-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-4-hydroxy-4-phenylbutan-2-one 189

General procedure V.5.1 was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (80/20).



$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$

M.W.: 312.48

Yield: 87 %

Mixture of diastereoisomers

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.15-0.24 (m, 6 H, CH_3Si), 0.70-1.30 (m, 2 H, CH_2Si), 1.91 (s, 1.5 H, CH_3CO), 2.04 (s, 1.5 H, CH_3CO), 2.70 (bs, 0.5 H, OH), 2.86-2.95 (m, 1.5 H, CHCO & OH), 4.59 (dd, $J = 7.2$ & 4.3 Hz, 0.5 H, CHOH), 4.78 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.5 H, CHOH), 7.24-7.38 (m, 10 H, CHar.).

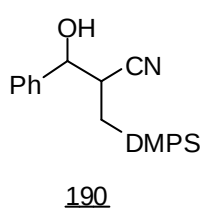
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -2.65 (CH_3Si), -2.44 (CH_3Si), -2.39 (CH_3Si), 11.6 (CH_2Si), 15.5 (CH_2Si), 30.7 (CH_3CO), 31.6 (CH_3CO), 75.2 (CHOH), 78.2 (CHOH), 126.0 (CHar.), 126.2 (CHar.), 126.6 (CHar.), 127.5 (CHar.), 127.8 (CHar.), 127.9 (CHar.), 128.0 (CHar.), 128.5 (CHar.), 128.6 (CHar.), 129.2 (CHar.), 129.3 (CHar.), 133.8 (CHar.), 138.0 (Car.), 138.4 (Car.), 141.8 (Car.), 142.5 (Car.), 212.2 (C=O), 213.9 (C=O).

LRMS (CI) M/Z : 295.5 (20 %), 191.2 (25 %), 129.2 (50 %), 107.0 (100 %), 105.2 (60 %).

IR (film, cm^{-1}) : 3446, 2954, 1704, 1427, 1355, 1249, 1112, 835, 732, 700.

V.5.1.8. 2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-3-phenylpropanenitrile 190

General procedure V.5.1 was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (80/20).



Chemical Formula: $C_{18}H_{21}NOSi$

M.W.: 295.45

Yield: 87 %

Mixture of diastereoisomers

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.34 (s, 3 H, CH_3Si), 0.41

(s, 1.5 H, CH_3Si), 0.42 (s, 1.5 H, CH_3Si), 0.90-1.25 (m, 2 H, CH_2Si), 2.38 (bs, 0.5 H, OH), 2.42 (bs, 0.5 H, OH), 2.70-2.77 (m, 0.5 H, $CHCN$), 2.82-2.89 (m, 0.5 H, $CHCN$), 4.63 (d, J = 1.9 Hz, 0.5 H, $CHOH$), 4.69 (d, J = 5 Hz, 0.5 H, $CHOH$), 7.23-7.42 (m, 10 H, $CHar.$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ -3.3 (CH_3Si), -3.2 (CH_3Si), -2.1(CH_3Si), 14.7 (CH_2Si), 16.0 (CH_2Si), 35.7 ($CHCN$), 36.3 ($CHCN$), 75.7 ($CHOH$), 76.1 ($CHOH$), 121.1 (CN), 126.5 ($CHar.$), 126.7 ($CHar.$), 128.2 ($CHar.$), 128.7 ($CHar.$), 128.8 ($CHar.$), 129.6 ($CHar.$), 133.7 ($CHar.$), 137.1 ($Car.$), 137.3 ($Car.$), 139.7 ($Car.$), 140.1 ($Car.$).

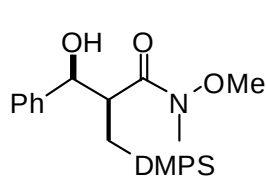
LRMS (CI) M/Z : 296.4 (10 %), 280.2 (15 %), 278.4 (35 %), 219.7 (20 %), 218.2 (100 %), 216.2 (30 %), 190.3 (20 %), 189.2 (50 %), 188.2 (30 %), 107.0 (65 %), 105 (35 %).

IR (film, cm^{-1}) : 3448, 2954, 2243, 1427, 1251, 1112, 1026, 835, 730, 700

V.5.1.9. 2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-3-phenylpropanamide 191

General procedure V.5.1 was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt as eluent (75/25).

Procedures for tandem silylation-aldol reactions



191

$C_{20}H_{27}NO_3Si$

M.W.: 357.52

Yield: 74 %

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.15 (s, 3 H, CH_3Si), 0.18 (s, 3 H, CH_3Si), 0.96 (dd, J = 14.7 &

2.3 Hz, 1 H, CH_2Si), 1.30 (dd, J = 14.7 & 11.8 Hz, 1 H, CH_2Si), 2.95 (s, 3 H, CH_3N), 3.16-3.20 (m, 1 H, $CHC(O)$), 3.42 (s, 3 H, CH_3O), 4.94 (d, J = 3 Hz, 1 H, $CHOH$), 7.20-7.40 (m, 10 H, $CHar.$).

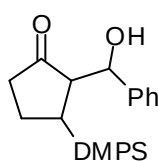
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ -2.8 (CH_3Si), -2.5(CH_3Si), 10.8 (CH_2Si), 32.0 (CH_3N), 42.7 ($CHC(O)$), 61.2 (CH_3O), 74.8 ($CHOH$), 126.1 ($CHar.$), 127.3 ($CHar.$), 127.7 ($CHar.$), 128.3 ($CHar.$), 128.9 ($CHar.$), 133.8 ($CHar.$), 138.5 ($Car.$), 141.8 ($Car.$), 177.0 ($C=O$).

LRMS (CI) M/Z : 358.6 (20 %), 342.4 (40 %), 340.5 (35 %), 280.5 (100 %), 278.4 (15 %).

IR (film, cm^{-1}) : 3398, 2954, 1633, 1427, 1247, 1112, 842, 732, 700.

V.5.1.10. 3-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-(hydroxy(phenyl)methyl)cyclopentanone 192

General procedure V.5.1 was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./Ether as eluent (90/10).



192

$C_{20}H_{24}O_2Si$

M.W.: 324.49

Yield: 73 %

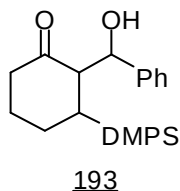
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.23 (s, 6 H, CH_3Si), 1.67 (m, 2 H, $CH_2cy.$), 1.96 (m, 2 H, $CH_2C=O$), 2.08 (m, 1 H, $CHSi$), 2.54 (m, 1 H, $CHC=O$), 3.95 (d, J = 7 Hz, 1 H, OH), 4.89 (t, J = 6,3 Hz, 1 H, $CHOH$), 7.08-7.39 (m, 10 H, $CHar.$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -4.4 (CH_3Si), 23.4 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 23.7 (CHSi), 40.3 ($\text{CH}_2\text{C=O}$), 55.6 (CHC=O), 75.2 (CHOH), 126.7 (CHar.), 126.9 (CHar.), 127.7 (CHar.), 127.9 (CHar.), 128.1 (CHar.), 128.4 (CHar.), 129.1 (CHar.), 129.5 (CHar.), 129.6 (CHar.), 136.9 (Car.), 141.8 (Car.), 220.4 (C=O).

I.R. (film, cm^{-1}) : 3448, 2955, 1730, 1248, 1165, 1113, 829, 812, 735, 700.

V.5.1.11. 3-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-(hydroxy(phenyl)methyl)cyclohexanone 193

General procedure V.5.1 was used. The product was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./Ether as eluent (90/10).



$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$
M.W.: 338.52
Yield: 20 %

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.30 (s, 6 H, CH_3Si), 1.43 (m, 1 H, CHSi), 1.67-2.35 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{cy.}$), 2.72 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H, CHC=O), 3.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, OH), 4.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H, CHOH), 7.06-7.49 (m, 10 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -5.2 (CH_3Si), 1.2 (CHSi), 26.2 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 27.8 ($\text{CH}_2\text{cy.}$), 29.9 ($\text{CH}_2\text{C=O}$), 42.5 (CHC=O), 74.3 (CHOH), 126.2 (CHar.), 128.0 (CHar.), 128.4 (CHar.), 129.4 (CHar.), 134.1 (Car.), 213.0 (C=O).

I.R. (film, cm^{-1}) : 2928, 1709, 1250, 831, 812, 735.

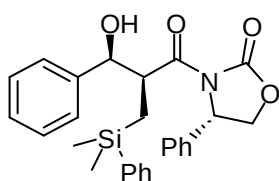
**V.5.2. Modified procedure for tandem
reaction with enoyloxazolidinones**

A dried round bottom flask was loaded with [CuF(PPh₃)₃·2MeOH] (9.1 mg, 0.01 mmol, 0.02 eq.), DPPF (5.5 mg, 0.01 mmol, 0.02 eq.) and the enoyloxazolidinone (0.5 mmol, 1 eq.). After 3 vacuum-argon cycles, THF (2.5 mL) and the aldehyde (0.5 mmol, 1 eq.) were added by syringe, followed by the borosilane (170 µL, 0.6 mmol, 1.2 eq.). The medium became warm and after stirring 1 h, SiO₂ (1 g) was added, and the mixture was stirred 30 min. EtOAc (20 mL) was added and the solution was filtered, the silica was washed with EtOAc and solvent was removed under reduced pressure. The product is purified by chromatography.

**V.5.2.1. (S)-3-((2S,3S)-2-
((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-3-
phenylpropanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one 206**

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent

C₂₇H₂₉NO₄Si



206

M.W.: 459.61

Yield: 80 %

D.r.: > 95/5

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ -0.09 (s, 3 H, SiCH₃), 0.00 (s, 3 H, SiCH₃), 1.02 (dd, *J* = 14.7 &

2.6 Hz, 1 H, SiCH₂), 1.31 (dd, *J* = 14.7 & 11.1 Hz, 1 H, SiCH₂), 2.38 (bs, 1 H, OH), 4.19 (dd, *J* = 8.8 & 3.0 Hz, 1 H, CH₂O), 4.27 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H, CH₂O), 4.40 (ddd, *J* = 11.1, 5.1 & 2.6 Hz, 1 H, CHCH₂Si), 4.90 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H, CHOH), 5.12 (dd, *J* = 8.2 & 3.0 Hz, 1 H CHN), 7.20-7.40 (m, 15 H, CHar.)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -3.3 (CH_3Si), -2.5 (CH_3Si), 12.1 (CH_2Si), 46.5 (CHCH_2Si), 58.2 (CHN), 69.8 (CH_2O), 76.4 (CHOH), 126.3 (CHar.), 126.5 (CHar.), 127.8 (CHar.), 128.3 (CHar.), 128.6 (CHar.), 128.9 (CHar.), 129.2 (CHar.), 133.5 (CHar.), 133.6 (CHar.), 138.7 (Car.), 138.9 (Car.), 141.5 (Car.), 153.4 (C(O)O), 174.3 (C(O)N).

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 482.1764, found : 482.1755 (1.9 ppm)

I.R. (film, cm^{-1}): 3485, 2977, 1774, 1699, 1379, 1321, 1193, 1039, 837, 698
 $[\alpha]_D^{21} = +58.9^\circ$ ($c = 0.010$; CHCl_3)

**V.5.2.2. (S)-3-((2S,3S)-3-(3,5-di-tert-butylphenyl)-2-
 ((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-
 hydroxypropanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one
221**

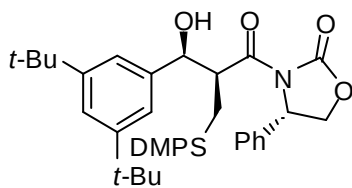
The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.

$\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{NO}_4\text{Si}$

M.W.: 571.82

Yield: 79 %

D.r.: 83/17



221

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ -0.05 (s, 3 H, SiCH_3), 0.11 (s, 3 H, SiCH_3), 1.25-1.40 (m, 20 H, CH_3C & SiCH_2), 2.36 (bs, 1 H, OH), 3.96 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H, CH_2O), 4.08 (dd, $J = 8.6$ & 2.5 Hz, 1 H, CH_2O), 4.41-4.50 (m, 1 H, CHCH_2Si), 4.80 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, CHOH), 4.90 (dd, $J = 8.2$ & 2.4 Hz, 1 H, CHN), 7.27-7.50 (m, 13 H, CHar.)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -3.0 (CH_3Si), -2.7 (CH_3Si), 13.3 (CH_2Si), 31.6 (CCH_3), 35.0 (CCH_3), 46.7 (CHCH_2Si), 58.2 (CHN), 69.5 (CH_2O), 78.4

Procedures for tandem silylation-aldol reactions

(CHOH); 120.6 (CHar.), 121.9 (CHar.), 126.3 (CHar.), 127.7 (CHar.), 128.7 (CHar.), 128.9 (CHar.), 129.1 (CHar.), 133.5 (CHar.), (CHar.), 138.9 (Car.), 140.7 (Car.), 150.8 (Car.), 153.0 (C(O)O), 174.4 (C(O)N)

HRMS (ESI) calculated for $C_{35}H_{45}NO_4NaSi$ $[M+Na]^+$: 594.3016, found : 594.3032 (2.7 ppm)

I.R. (film, cm^{-1}): 3463, 2954, 1782, 1697, 1379, 1323, 1190, 813, 698

$[\alpha]_D^{21} = +88.8^\circ$ (c = 0.021 ; $CHCl_3$)

Cristallographic data are given in annexe 1.

V.5.2.3. (S)-3-((2S,3S)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one 222

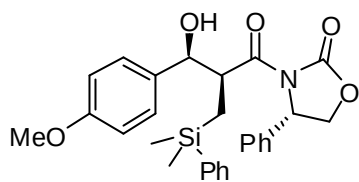
The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.

$C_{28}H_{31}NO_5Si$

M.W.: 489.63

Yield: 70 %

D.r.: 84/16



222

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ -0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), 1.02 (dd, J = 14.7 Hz & 2.7 Hz, 1H, SiCH₂), 1.28 (dd, J = 14.7 & 8.3 Hz, 1H, SiCH₂), 2.27 (s, 1H,

OH), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 4.22 (dd, J = 8.8 & 2.9 Hz, 1H, CH₂O), 4.29-4.40 (m, 2 H, CH₂O, CHCH₂Si), 4.84 (d, J = 4.3 Hz, 1H, CHOH), 5.14 (dd, J = 8.3 & 2.9 Hz, 1 H, CHPh), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CHar.), 7.24-7.39 (m, 12 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -3.3 (CH_3Si), -2.5 (CH_3Si), 12.1 (CH_2Si), 46.5 (CHCH_2Si), 55.3 (OCH_3), 58.1 (CHN), 69.8 (CH_2O), 76.0 (CHOH), 113.5 (CHar.), 126.4 (CHar.), 127.4 (CHar.), 127.69 (CHar.), 127.74 (CHar.), 128.8 (CHar.), 128.9 (CHar.), 133.49 (CHar.), 133.54 (Car.), 138.7 (Car.), 138.9 (Car.), 153.3 (C(O)O), 159.1 (Car.), 174.3 (C(O)N).

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 512.1879, found : 512.1869 (2 ppm)

I.R. (film, cm^{-1}): 3506, 2921, 1776, 1697, 1380, 1247, 1031, 831, 700

$[\alpha]_D^{21} = +23.8^\circ$ ($c = 0.011$; CHCl_3)

**V.5.2.4. (S)-3-((2S,3S)-2-
((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-(4-
fluorophenyl)-3-hydroxypropanoyl)-4-
phenyloxazolidin-2-one 223**

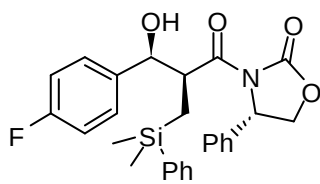
The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{FNO}_4\text{Si}$

M.W.: 477.60

Yield: 56 %

D.r.: > 95/5



223

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ -0.11 (s, 3 H, SiCH_3), -0.04 (s, 3 H, SiCH_3), 0.88 (dd, $J = 14.8$ & 2.6 Hz, 1 H, SiCH_2), 1.25 (dd, $J = 14.8$ & 8.3 Hz, 1 H, SiCH_2), 2.37 (s, 1H, OH), 3.83

(s, 3H, OCH_3), 4.29 (dd, $J = 8.9$ Hz & 3.1 Hz, 1 H, CH_2O), 4.34 (ddd, $J = 8.3$ Hz, 3.9 Hz & 2.6 Hz, 1 H, CHCH_2Si), 4.47 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H, CH_2O), 4.93-4.95 (m, 1 H, CHOH), 5.24 (dd, $J = 8.8$ & 2.9 Hz, 1 H. CHPh), 7.01 (d,

Procedures for tandem silylation-aldol reactions

$J = 8.7$ Hz, 2 H, CHar.), 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, CHar.), 7.26-7.39 (m, 12 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -3.4 (CH_3Si), -2.6 (CH_3Si), 11.3 (CH_2Si), 46.2 (CHCH_2Si), 58.1 (CHN), 69.8 (CH_2O), 75.0 (CHOH), 115.0 (d, $J = 22.5$ Hz, CHar.), 126.5 (CHar.), 127.7 (CHar.), 127.8 (CHar.), 128.9 (CHar.), 129.0 (CHar.), 129.1 (CHar.), 133.4 (CHar.), 136.9 (Car.), 137.0 (Car.), 138.7 (Car.), 153.4 ($\text{C}(\text{O})\text{O}$), 161.9 (d, $J = 289$ Hz, Car.), 174.2 ($\text{C}(\text{O})\text{N}$)

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{FNaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 500.1675, found : 500.1669 (1 ppm)

I.R. (film, cm^{-1}): 3487, 2954, 1753, 1697, 1512, 1379, 1230, 837, 698.

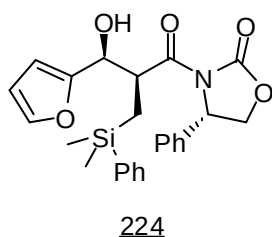
$[\alpha]_D^{21} = +36.2^\circ$ ($c = 0.085$; CHCl_3)

V.5.2.5. (S)-3-(-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-(furan-2-yl)-3-hydroxypropanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one 224

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FNO}_5\text{Si}$

M.W.: 449.57



Yield: 62 %

D.r.: 71/29

Mixture of diastereoisomers

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ -0.02 (s, 3 H, SiCH_3 , *major*), 0.06 (s, 3 H, SiCH_3 , *minor*), 0.09 (s, 3 H, SiCH_3 , *major*), 0.17 (s, 3H, SiCH_3 , *minor*),

0.92 (dd, $J = 14.5$ & 5.0 Hz, 1 H, SiCH_2 , *minor*), 1.08 (dd, $J = 14.8$ & 3.3 Hz, 1 H, SiCH_2 , *major*), 1.19-1.36 (m, 2 H, SiCH_2 , *major* + *minor*), 2.51 (bs,

Experimental part : Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

1 H, OH, *major*), 3.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, OH, *minor*), 4.28 (dt, $J = 8.9$ & 3.2 Hz, 2 H, CH₂O, *major + minor*), 4.49-4.65 (m, 5H, CH₂O, CHCH₂Si, CHOH, *major+minor*), 4.88 (bs, 1 H, CHOH, *major*), 5.24 (dd, $J = 8.4$ & 2.9 Hz, 1 H, CHPh, *major*), 5.39 (dd, $J = 8.6$ & 3.4 Hz, 1 H, CHPh, *minor*), 6.22-6.36 (m, 4H, CHar., *major+minor*), 7.27-7.42 (m, 22 H, CHar.).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ -3.2 (CH₃Si), - 3.1 (CH₃Si), - 2.6 (CH₃Si), 13.1 (CH₂Si), 15.4 (CH₂Si), 42.8 (CHCH₂Si), 44.5 (CHCH₂Si), 57.0 (CHN), 58.2 (CHN), 69.8 (CH₂O), 71.1 (CHOH), 71.7 (CHOH), 107.1 (CHar.), 107.3 (CHar.), 110.3 (CHar.), 110.4 (CHar.), 126.4 (CHar.), 127.7 (CHar.), 127.8 (CHar.), 128.8 (CHar.), 129.0 (CHar.), 129.09 (CHar.), 129.15 (CHar.), 133.5 (CHar.), 138.4 (Car.), 138.7 (Car.), 138.8 (Car.), 142.1 (Car.), 143.2 (Car.), 153.4 (Car.), 153.8 (Car.), 154.0 (C(O)O), 154.8 (C(O)O), 173.6 (C(O)N), 175.7 (C(O)N)

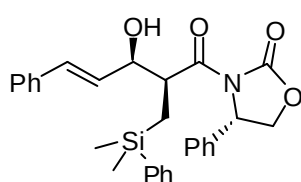
HRMS (ESI) calculated for C₂₅H₂₇NO₅NaSi [M+Na]⁺: 472.1542, found : 472.1556 (3 ppm)

I.R. (film, cm⁻¹): 3512, 3006, 1778, 1701, 1382, 1259, 1199, 825, 750, 700.

$[\alpha]_D^{21} = +49.9^\circ$ (c = 0.011 ; CHCl₃)

**V.5.2.6. (S)-3-((2S,3R)-2-
((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-5-
phenylpent-4-enoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one**
225

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.



C₂₉H₃₁NO₄Si

M.W.: 485.65

Yield: 50 %

D.r.: 83/17

225

Procedures for tandem silylation-aldol reactions

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ -0.01 (s, 3 H, SiCH_3), 0.10 (s, 3 H, SiCH_3), 1.00 (dd, $J = 14.5$ & 3.4 Hz, 1 H, SiCH_2), 1.27 (dd, $J = 14.5$ & 10.4 Hz, 1 H, SiCH_2), 2.30 (bs, 1 H, OH), 4.28 (dd, $J = 8.8$ & 3.1 Hz, 1 H, CH_2O), 4.35 (ddd, $J = 10.4$ Hz, 4.8 & 3.4 Hz, 1 H, CHCH_2Si), 4.44-4.52 (m, 2 H, CH_2O , CHOH), 5.38 (dd, $J = 8.8$ & 3.1 Hz, 1 H, CHPh), 6.21 (dd, $J = 16.0$ & 6.6 Hz, 1 H, PhCH=CH), 6.55 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, PhCH=CH), 7.27-7.44 (m, 15 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -3.3 (CH_3Si), -2.4 (CH_3Si), 12.8 (CH_2Si), 44.5 (CHCH_2Si), 58.1 (CHN), 69.8 (CH_2O), 75.6 (CHOH), 126.4 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$), ($\text{CH}_{\text{sp}2}$), 126.6 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$), 127.8 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$), 127.9 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$), 128.6 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$), 128.8 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$), 129.0 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$), 129.1 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$), 131.9 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$), 133.5 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$), 133.6 ($\text{CH}_{\text{sp}2}$), 136.4 (Car.), 138.6 (Car.), 139.0 (Car.), 153.9 (C(O)O), 174.0 (C(O)N)

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 508.1920 found : 508.1911 (1.8 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}): 3504, 3028, 2952, 1774, 1699, 1380, 1321, 1195, 1110, 837, 696

$[\alpha]_D^{21} = +98.0^\circ$ ($c = 0.010$; CHCl_3)

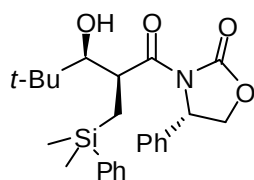
**V.5.2.7. (S)-3-((2S,3S)-2-
((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-4,4-
dimethylpentanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one
226**

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.

$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Si}$

M.W.: 432.62

Yield: 66 %



226

D.r.: 84/16

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ -0.01 (s, 3 H, SiCH_3), 0.10 (s, 3 H, SiCH_3), 0.89 (m, 9 H, CCH_3), 1.03-1.17 (m, 2 H, SiCH_2), 3.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 0.25 H, CHOH , *minor*), 3.49 (d, $J = 3.7$ Hz, 0.75 H, CHOH , *major*), 4.30-4.43 (m, 2 H, CHCH_2Si , CH_2O), 4.60-4.74 (m, 1 H, CH_2O), 5.30-5.40 (m, 1 H, CHPh), 7.28-7.52 (m, 10 H, CHar.)

Only major isomer is described in ^{13}C NMR

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -2.8 (CH_3Si), -2.5 (CH_3Si), 13.2 (CH_2Si), 26.7 (CCH_3), 35.8 (CHCH_2Si), 36.1 (CCH_3), 58.3 (CHN), 69.7 (CH_2O), 79.1 (CHOH), 126.4 (CHar.), 126.5 (CHar.), 126.7 (CHar.), 127.7 (CHar.), 128.9 (CHar.), 133.6 (Car.), 134.1 (CHar.), 139.1 (Car.), 153.2 (C(O)O), 176.4 (C(O)N).

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 462.2077, found : 462.2074 (0.6 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}): 3537, 2954, 1778, 1699, 1382, 1321, 1190, 823, 700.

$[\alpha]_D^{21} = +25.9^\circ$ ($c = 0.012$; CHCl_3)

V.5.2.8. (S)-3-((2S,3R)-3-cyclohexyl-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxypropanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one
227

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.

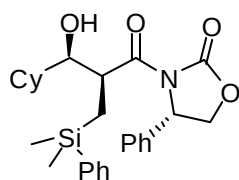
$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}$

M.W.: 465.66

Yield: 56 %

D.r.: 80/20

Procedures for tandem silylation-aldol reactions



227

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ -0.05 (s, 3 H, SiCH_3), 0.01 (s, 3 H, SiCH_3), 0.70-2.04 (m, 13 H, CHcy. , SiCH_2), 3.45 (d, J = 6.7 Hz, 1 H, CHOH), 4.17 (d, J = 11.6 Hz, 1 H, CH_2O), 4.32 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, CH_2O), 4.66 (t, J = 8.4 Hz, 1 H, CHCH_2Si), 5.38 (d, J = 6.9 Hz, 1 H, CHN), 7.30-7.50 (m, 10 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -3.5 (CH_3Si), -2.4 (CH_3Si), 9.4 (CH_2Si), 25.9 (CH_2cy), 26.0 (CH_2cy), 26.3 (CH_2cy), 28.4 (CH_2cy), 29.8 (CH_2cy), 41.0 (CHCH_2Si), 58.2 (CHN), 69.9 (CH_2O), 77.2 (CHOH), 126.7 (CHar.), 127.8 (CHar.), 128.9 (CHar.), 129.1 (CHar.), 129.2 (CHar.), 133.5 (CHar.), 138.7 (Car.), 139.1 (Car.), 153.3 (C(O)O), 175.6 (C(O)N).

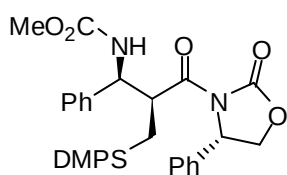
HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{NaSi}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 488.2233, found : 488.2227 (1.2 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}): 3506, 2951, 1778, 1701, 1382, 1319, 1195, 1108, 698.

$[\alpha]_D^{21} = +35.2^\circ$ ($c = 0.015$; CHCl_3)

V.5.2.9. Methyl (1*S*,2*S*)-2- ((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-oxo-3-((*S*)-2- oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)-1- phenylpropylcarbamate **228**

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (75/25) as eluent.



228

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$

M.W.: 516.66

Yield: 83 %

D.r.: 73/27

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.26 (s, 3 H, SiCH_3), 0.39 (s, 3 H, SiCH_3), 0.90 (dd, J = 14.6 & 2.9 Hz, 1 H, SiCH_2), 1.50

Experimental part : Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

(dd, $J = 14.6$ & 11.0 Hz, 1 H, SiCH₂), 3.60 (s, 3 H, OCH₃), 3.85 (dd, $J = 8.6$ & 3.4 Hz, 1 H, CH₂O), 4.03 (dd, $J = 8.7$ & 8.6 Hz, 1 H, CH₂O), 4.46 (dd, $J = 8.7$ & 3.4 Hz, 1H, CHN), 4.59-4.64 (m, 1 H, CHCH₂Si), 4.79 (t, $J = 9$ Hz, 1 H, CHPh), 6.18 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H, NH), 7.05-7.60 (m, 15 H, CHar.)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ -3.8 (CH₃Si), -1.5 (CH₃Si), 21.6 (CH₂Si), 51.9 (CHCH₂Si), 52.1 (OCH₃), 57.5 (CHN), 57.5 (CHN), 69.6 (CH₂O), 125.3 (CHar.), 126.6 (CHar.), 127.4 (CHar.), 127.6 (CHar.), 127.8 (CHar.), 128.2 (CHar.), 128.6 (CHar.), 129.0 (CHar.), 134.2 (CHar.), 138.0 (Car.), 138.7 (Car.), 140.4 (Car.), 153.6 (C(O)endocyclic), 156.3 (C(O)carbamate), 175.0 (C(O)exocyclic)

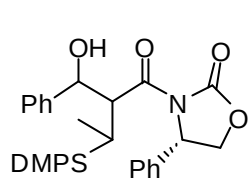
HRMS (ESI) calculated for C₂₉H₃₂N₅O₅NaSi [M+Na]⁺: 539.1978, found : 539.1971 (1.3 ppm)

I.R. (film, cm⁻¹): 3409, 2952, 1776, 1724, 1382, 1245, 1197, 698.

$[\alpha]_D^{21} = +40.0^\circ$ (c = 0.012 ; CHCl₃).

V.5.2.10. (4S)-3-(3-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-(hydroxy(phenyl)methyl)butanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one 230

The product was synthesized using general V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.



230

C₂₈H₃₁NO₄Si

M.W.: 473.64

Yield: 75 %

D.r.: 2/1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.09 (s, 3H, SiCH₃),

0.21 (s, 3H, SiCH₃), 1.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 3 H, CH₃CH), 1.64 (p, $J = 7.6$ Hz, 1 H, SiCH), 4.01 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H, CH₂O), 4.10 (dd, $J = 8.6$ & 2.8 Hz, 1 H, CH₂O), 4.42 (dd, $J = 8.2$ & 4.0 Hz, 1 H, CHCH₂Si), 4.96 (dd, $J = 8.3$ &

Procedures for tandem silylation-aldol reactions

3.0 Hz, 1 H, *CHN*), 5.01 (d, *J* = 4 Hz, 1 H, *CHOH*), 7.10-7.70 (m, 15 H, *CHar.*)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ -4.8 (CH₃Si), -3.1 (CH₃Si); 12.5 (CHSi), 20.2 (CH₃CH), 50.3 (CHCHSi), 57.7 (CHN), 69.7 (CH₂O), 73.0 (CHOH), 125.3 (*CHar.*), 126.6 (*CHar.*), 127.3 (*CHar.*), 127.8 (*CHar.*), 128.3 (*CHar.*), 128.9 (*CHar.*), 129.1 (*CHar.*), 134.1 (*CHar.*), 138.1 (*Car.*), 138.6 (*Car.*), 143.0 (*Car.*), 153.1 (C(O)O), 175.6 (C(O)N).

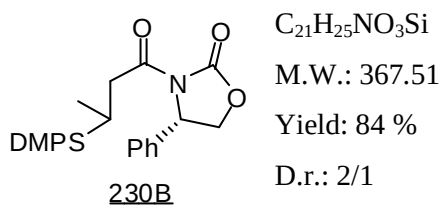
HRMS (ESI) calculated for C₂₈H₃₁NO₄NaSi [M+Na]⁺: 496.1920, found : 496.1898 (4.4 ppm).

I.R. (film, cm⁻¹): 3504, 3954, 1778, 1379, 1321, 1249, 1188, 1105, 813, 769, 734 .

[α]_D²¹ = +49.1° (c = 0.011 ; CHCl₃).

V.5.2.11. (4S)-3-(3-(dimethyl(phenyl)silyl)butanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one 230B

The product was synthesized using general procedure V.5.2 by replacing the aldehyde by isopropanol (38 μL, 0.5 mmol, 1 eq.) and purified by chromatography using P.E./Et₂O (80/20) as eluent.



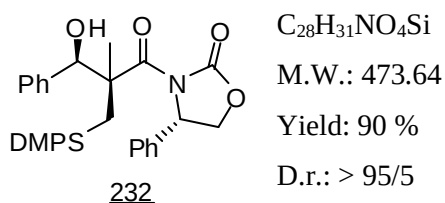
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.33, 0.34 & 0.35 (s, 6 H, SiCH₃), 0.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 1.5 H, CH₃CH), 0.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 1.5 H, CH₃CH), 1.53-1.60 (m, 1 H, SiCH), 2.67-2.82 (m, 1 H, CH₂CHSi), 3.03-3.14 (m, 1 H, CH₂CHSi), 4.19-4.29 (m, 1 H, CH₂O), 4.56-4.68 (m, 1 H, CH₂O), 5.28-5.41 (m, 1 H, CHN), 7.30-7.40 (m, 8 H, *CHar.*), 7.53-7.60 (m, 2 H, *CHar.*)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -5.3 (CH_3Si), -5.1 (CH_3Si), -5.0 (CH_3Si), -4.9 (CH_3Si), 14.2 (CHSi), 14.6 (CHSi), 15.6 (CH_3CH), 15.7 (CH_3CH), 37.5 (CH_2CHSi), 37.9 (CH_2CHSi), 57.5 (CHN), 57.7 (CHN), 69.8 (CH_2O), 69.9 (CH_2O), 125.9 (CHar.), 126.0 (CHar.), 127.7 (CHar.), 127.8 (CHar.), 128.6 (CHar.), 128.7 (CHar.), 129.1 (CHar.), 134.0 (CHar.), 134.1 (CHar.), 137.4 (Car.), 137.5 (Car.), 139.3 (Car.), 153.6 (C(O)O), 153.7 (C(O)O), 172.9 (C(O)N).

I.R. (film, cm^{-1}): 2954, 1774, 1699, 1323, 1199, 765, 698.

**V.5.2.12. (S)-3-((2S,3R)-2-
((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-2-
methyl-3-phenylpropanoyl)-4-phenyloxazolidin-
2-one 232**

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.38 (s, 3 H, SiCH_3), 0.40 (s, 3 H, SiCH_3), 1.05-1.12 (m, 4 H, CCH_3 & SiCH_2), 1.23 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H, SiCH_2), 2.69 (bs, 1 H, OH), 4.26 (dd, $J = 11.3$ & 5.4 Hz, 1 H, CH_2O), 4.61 (t, $J = 10.2$ Hz, 1 H, CH_2O), 5.12 (s, 1 H, CHOH), 5.96 (dd, $J = 8.8$ & 5.4 Hz, 1 H, CHN), 7.10-7.60 (m, 15 H, CHar.).

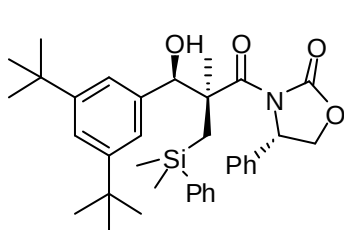
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -0.6 (CH_3Si), -0.4 (CH_3Si), 20.3 (CCH_3), 24.5 (CH_2Si), 45.3 (CCH_2Si), 58.9 (CHN), 62.0 (CH_2O), 83.7 (CHOH), 127.9 (CHar.), 128.0 (CHar.), 128.1 (CHar.), 128.3 (CHar.), 128.4 (CHar.), 128.6 (CHar.), 129.2 (CHar.), 129.3 (CHar.), 133.7 (Car.), 133.8 (CHar.), 136.5 (Car.), 139.2 (Car.), 151.4 (C(O)O), 175.4 (C(O)N).

HRMS (ESI) calculated for $C_{28}H_{31}NO_4NaSi$ $[M+Na]^+$: 496.1920, found : 496.1910 (2.0 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}): 3496, 2975, 1753, 1695, 1379, 1353, 1311, 1247, 835, 698.
 $[\alpha]_D^{21} = +35.3^\circ$ ($c = 0.017$; $CHCl_3$).

**V.5.2.13. (S)-3-((2R,3R)-3-(3,5-di-tert-butylphenyl)-2-
 ((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-2-
 methylpropanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one 233**

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.



$C_{36}H_{47}NO_4Si$

M.W.: 585.85

Yield: 77 %

D.r.: 81/19

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.43 & 0.44
 (s, 6 H, $SiCH_3$), 1.13-1.20 (m, 4 H, CH_2Si ,

CCH_3), 1.30-1.50 (m, 19 H, t -Bu, CH_2Si), 2.71 (bs, 1 H, OH), 4.31 (dd, $J = 11.4$ & 5.5 Hz, 1 H, CH_2O), 4.64 (dd, $J = 11.4$ & 8.7 Hz, 1 H, CH_2O), 5.19 (s, 1 H, CHOH), 6.00 (dd, $J = 8.7$ & 5.5 Hz, 1 H, CHN), 7.03 (d, $J = 1.5$ Hz, 2 H, CHar.), 7.35-7.54 (m, 11 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ -0.6 (CH_3Si), -0.3 (CH_3Si), 20.1 (CCH_3), 24.2 (CH_2Si), 31.4 (CH_3C_{Ar}), 34.8 (CH_3C), 45.2 (CCH_2Si), 58.9 (CHN), 62.2 (CH_2O), 84.1 (CHOH), 122.3 (CHar.), 122.9 (CHar.), 127.9 (CHar.), 128.0 (CHar.), 128.2 (CHar.), 128.5 (CHar.), 129.2 (CHar.), 132.7 (Car.), 133.7 (CHar.), 136.6 (Car.), 139.5 (Car.), 150.7 (Car.), 151.6 ($C(O)O$), 175.7 ($C(O)N$).

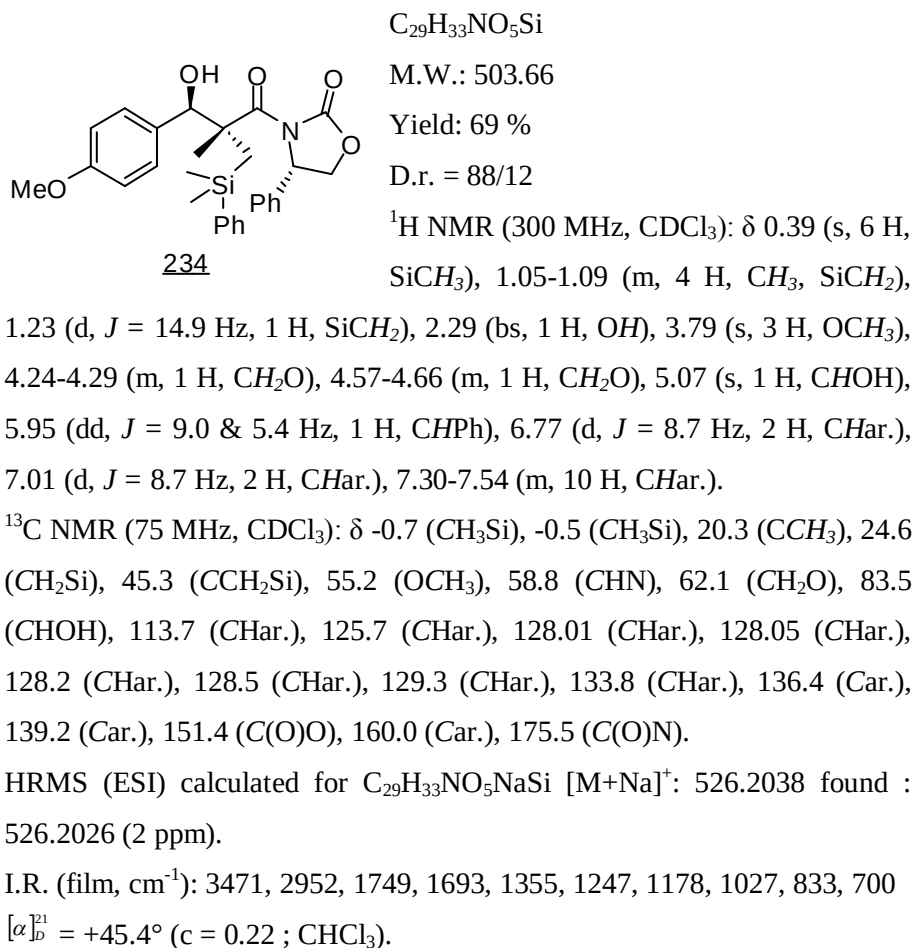
HRMS (ESI) calculated for $C_{36}H_{47}NO_4NaSi$ $[M+Na]^+$: 608.3172, found : 608.3178 (1 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}): 3460, 2960, 1753, 1697, 1361, 1247, 837, 698.

$[\alpha]_D^{21} = +35.5^\circ$ (c = 0.010 ; CHCl₃).

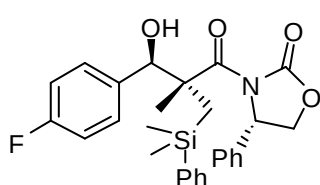
V.5.2.14. (S)-3-((2S,3R)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one 234

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (80/20) as eluent.



**V.5.2.15. (S)-3-((2S,3R)-2-
((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-(4-
fluorophenyl)-3-hydroxy-2-methylpropanoyl)-4-
phenyloxazolidin-2-one 235**

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (80/20) as eluent.



235

$C_{28}H_{30}FNO_4Si$

M.W.: 491.63

Yield: 64 %

D.r.: 92/8

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.39 (s, 6 H,

$SiCH_3$), 1.01-1.06 (m, 4 H, CH_3 , $SiCH_2$), 1.20 (d, $J = 14.9$ Hz, 1 H, $SiCH_2$), 4.25-4.30 (m, 1 H, CH_2O), 4.61-4.68 (m, 1 H, CH_2O), 5.09 (s, 1 H, $CHOH$), 5.95 (dd, $J = 9.0$ & 5.4 Hz, 1 H, $CHPh$), 6.91-7.04 (m, 2 H, $CHar.$), 7.07-7.09 (m, 2 H, $CHar.$), 7.34-7.53 (m, 10 H, $CHar.$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ -0.8 (CH_3Si), -0.5 (CH_3Si), 14.2 (CH_2Si), 20.3 (CCH_3), 45.3 (CCH_2Si), 58.9 (CHN), 62.0 (CH_2O), 82.9 ($CHOH$), 115.3 (d, $J = 22.5$ Hz, $CHar.$), 128.0 ($CHar.$), 128.2 ($CHar.$), 128.5 ($CHar.$), 129.6 ($CHar.$), 129.7 ($CHar.$), 129.8 ($CHar.$), 133.6 ($CHar.$), 133.7 ($Car.$), 136.2 ($Car.$), 139.1 ($Car.$), 151.0 ($C(O)O$), 175.2 ($C(O)N$).

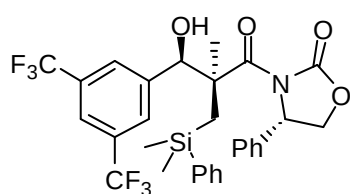
HRMS (ESI) calculated for $C_{28}H_{30}NO_4FNaSi$ $[M+Na]^+$: 514,1810 found : 514,1826 (3 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}): 3471, 2952, 1765, 1693, 1355, 1228, 1027, 835, 698.

$[\alpha]_D^{21} = +26,8^\circ$ (c = 0,05 ; $CHCl_3$).

V.5.2.16. (S)-3-((2*R*,3*R*)-3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-2-methylpropanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one 236

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.



236

$C_{30}H_{29}F_6NO_4Si$

M.W.: 609.63

Yield: 61 %

D.r.: 90/10

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.24 (s, 3 H, $SiCH_3$), 0.42 (s, 3 H, $SiCH_3$), 1.28 (m, 4 H, CCH_3 , $SiCH_2$), 1.76 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, $SiCH_2$), 3.15 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H, OH), 4.11 (dd, $J = 8.7$ & 5.6 Hz, 1 H, CH_2O), 4.35 (dd, $J = 8.7$ & 8.6 Hz, 1 H, CH_2O), 5.05 (dd, $J = 8.6$ & 5.6 Hz, 1 H, CHN), 5.40 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H, CHOH), 7.26-7.81 (m, 13 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ -1.5 (CH_3Si) ; - 1.3 (CH_3Si), 18.3 (CCH_3), 21.6 (CH_2Si), 53.3 (CCH_2Si), 60.1 (CHN), 69.9 (CH_2O), 76.3 (CHOH), 121.5 (m. CHar.), 123.4 (q, $J = 270.4$ Hz, CF_3 ar.), 125.9 (CHar.), 127.8 (CHar.), 128.9 (CHar.), 129.3 (CHar.), 130.7 (q, $J = 34.7$ Hz, Car.), 134.2 (CHar.), 138.3 (Car.), 138.5 (Car.), 142.5 (Car.), 152.7 ($C(O)O$), 177.7 ($C(O)N$).

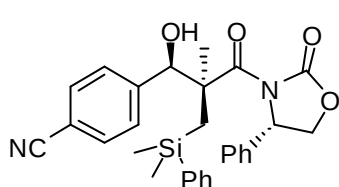
HRMS (ESI) calculated for $C_{30}H_{29}NO_4F_6NaSi$ $[M+Na]^+$: 632.1668, found : 632.1642 (4.1 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}): 3448, 2954, 1774, 1697, 1377, 1276, 1172, 1132, 1047, 835.

$[\alpha]_D^{21} = +58.2^\circ$ (c = 0.011 ; $CHCl_3$).

**V.5.2.17. (S)-4-((1R,2R)-2-
((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-1-hydroxy-2-
methyl-3-oxo-3-((S)-2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-
yl)propyl)benzonitrile 237**

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.



$C_{29}H_{30}N_2O_4Si$

M.W.: 609.63

Yield: 59 %

D.r.: 87/13

237

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.39 (s, 3 H, $SiCH_3$), 0.40 (s, 3 H, $SiCH_3$), 0.97-1.03 (m, 4 H, CCH_3 , $SiCH_2$), 1.22 (d, J = 15.2 Hz, 1 H, $SiCH_2$), 2.21 (bs, 1 H, OH), 4.26 (J = 11.1 & 5.4 Hz, 1 H, CH_2O), 4.64 (t, J = 10 Hz, 1 H, CH_2O), 5.14 (s, 1 H, CHOH), 5.95 (dd, J = 9.5 & 5.4 Hz, 1 H, CHN), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, CHar.), 7.30-7.60 (m, 12 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ -0.9 (CH_3Si), -0.4 (CH_3Si), 20.4 (CCH_3), 24.5 (CH_2Si), 45.2 (CCH_2Si), 59.0 (CHN), 61.7 (CH_2O), 82.5 (CHOH), 113.1 (CCN), 118.2 (CN), 128.3 (CHar.), 128.5 (CHar.), 128.7 (CHar.), 129.6 (CHar.), 132.1 (CHar.), 133.8 (CHar.), (CHar.), (CHar.), 136.2 (Car.), 138.8 (Car.), 139.0 (Car.), 150.6 (C(O)O), 174.6 (C(O)N).

HRMS (ESI) calculated for $C_{29}H_{30}N_2O_4NaSi$ $[M+Na]^+$: 521.1873, found : 521.1854 (3.6 ppm).

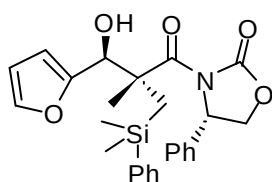
I.R. (film, cm^{-1}): 3494, 2920, 2231, 1757, 1699, 1377, 1278, 1172, 837.

$[\alpha]_D^{21} = +36.8^\circ$ (c = 0.012 ; $CHCl_3$).

**V.5.2.18. (S)-3-((2S,3S)-2-
((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-(furan-2-yl)-3-**

**hydroxy-2-methylpropanoyl)-4-
phenyloxazolidin-2-one 238**

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (80/20) as eluent.



$C_{26}H_{29}NO_5Si$

M.W.: 463.60

Yield: 75 %

D.r.: 86/14

238

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.34 (s, 3 H, $SiCH_3$), 0.40 (s, 3H, $SiCH_3$), 1.04 (s, 3 H, CH_3), 1.25 (d, J = 14.9 Hz, 1 H, $SiCH_2$), 1.45 (d, J = 14.9 Hz, 1 H, $SiCH_2$), 4.27 (dd, J = 11.5 & 5.5 Hz, 1 H, CH_2O), 4.53 (dd, J = 11.5 & 8.8 Hz, 1 H, CH_2O), 4.95 (s, 1 H, $CHOH$), 5.95 (dd, J = 8.8 & 5.5 Hz, 1 H, $CHPh$), 6.16 (d, J = 3.3 Hz, 1 H, CH_{furyl}), 6.28 (dd, J = 3.3 & 1.8 Hz, 1 H, CH_{furyl}), 7.04-7.09 (m, 1 H, $CH_{ar.}$) ; 7.28-7.56 (m, 10 H, $CH_{ar.}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ -1.2 (CH_3Si), 20.3 (CCH_3), 25.2 (CH_2Si), 44.0 (CCH_2Si), 59.0 (CHN), 62.0 (CH_2O), 76.9 ($CHOH$), 110.5 ($CH_{ar.}$), 111.8 ($CH_{ar.}$), 127.9 ($CH_{ar.}$), 128.2 ($CH_{ar.}$), 128.3 ($CH_{ar.}$), 128.4 ($CH_{ar.}$), 129.6 ($CH_{ar.}$), 133.7 ($CH_{ar.}$), 136.6 ($Car.$), 138.1 ($Car.$), 143.4 ($Car.$), 147.8 ($Car.$), 151.0 ($C(O)O$), 174.7 ($C(O)N$).

HRMS (ESI) calculated for $C_{26}H_{29}NO_5NaSi$ $[M+Na]^+$: 486.1719, found : 472.1713 (1 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}): 3488, 2952, 1751, 1697, 1359, 1309, 1249, 1190, 837, 698.

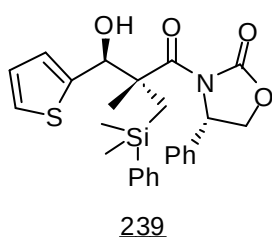
$[\alpha]_D^{21} = +64.1^\circ$ (c = 0.013 ; $CHCl_3$).

Cristallographic data are given in annexe 1.

**V.5.2.19. (S)-3-((2S,3S)-2-
((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-2-**

**methyl-3-(thiophen-2-yl)propanoyl)-4-
phenyloxazolidin-2-one 239**

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.



$C_{26}H_{29}NO_4Si$

M.W.: 479.16

Yield: 74 %

D.r.: 78/22

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.26 (s, 3 H, $SiCH_3$), 0.46 (s, 3H, $SiCH_3$), 1.46 (s, 3 H, CH_3),

1.56 (d, J = 15.2 Hz, 1 H, $SiCH_2$), 1.92 (d, J = 15.2 Hz, 1 H, $SiCH_2$), 3.20 (bs, 1 H, OH), 4.06 (dd, J = 8.7 & 5.7 Hz, 1 H, CH_2O), 4.32 (dd J = 8.8 & 8.7Hz, 1 H, CH_2O), 5.00 (dd, J = 8.8 & 5.7 Hz, 1 H, CHN), 5.4 (s, 1 H, CHOH), 6.81 (d, J = 3.4 Hz, 1 H, CHar.) ; 6,92 (dd, J = 5,0 & 3,4 Hz, 1 H, CHar.) ; 7,20-7,60 (m, 11 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ -1.5 (CH_3Si), -0.9 (CH_3Si), 18.9 (CCH_3), 21.3 (CH_2Si), 53.0 (CCH_2Si), 59.8 (CHN), 69.7 (CH_2O), 75.2 (CHOH), 126.1 (CHar.), 126.5 (CHar.), 127.7 (CHar.), 128.2 (CHar.), 128.4 (CHar.), 128.5 (CHar.), 128.6 (CHar.), 129.2 (CHar.), 138.7 (Car.), 138.8 (Car.), 143.0 (Car.), 152.5 ($C(O)O$), 178.1 ($C(O)N$).

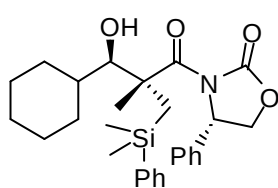
HRMS (ESI) calculated for $C_{26}H_{29}NO_4NaSiS$ $[M+Na]^+$: 502.1484, found : 502.1465 (3.8 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}) : 3471, 2952, 1774, 1693, 1382, 1319, 1261, 1199, 1110, 1043, 833, 729, 698.

$[\alpha]_D^{21} = +71.0^\circ$ (c = 0.011 ; $CHCl_3$)

**V.5.2.20. (S)-3-((2R,3R)-3-cyclohexyl-2-
((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-2-
methylpropanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one 241**

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.



241

$C_{28}H_{37}NO_4Si$

M.W.: 479.68

Yield: 51 %

D.r.: 60/40

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.31 & 0.36 (s, 6

H, $SiCH_3$), 0.90-1.80 (m, 16 H, CH_{cy} , CCH_3 , $SiCH_2$), 2.19 (bs, 1 H, OH), 3.90 (d, J = 2.6 Hz, 1 H, $CHOH$), 4.24 (dd, J = 11.4 & 5.5 Hz, 1 H, CH_2O), 4.45 (dd J = 11.4 & 8.5 Hz, 1 H, CH_2O), 5.84 (dd, J = 8.5 & 5.6 Hz, 1 H, CHN), 7.27-7.60 (m, 10 H, $CHar.$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ -1.4 (CH_3Si), -1.1 (CH_3Si), 20.5 (CCH_3), 25.6 (CH_2Si), 25.8 (CH_2cy), 26.2 (CH_2cy), 26.3 (CH_2cy), 26.6 (CH_2cy), 31.2 (CH_2cy), 39.1 ($CHcy$), 43.5 (CCH_2Si), 59.0 (CHN), 62.0 (CH_2O), 86.1 ($CHOH$), 127.9 ($CHar.$), 128.0 ($CHar.$), 128.31 ($CHar.$), 128.33 ($CHar.$), 129.3 ($CHar.$), 133.5 ($CHar.$), 136.4 ($Car.$), 138.2 ($Car.$), 151.9 ($C(O)O$), 175.4 ($C(O)N$).

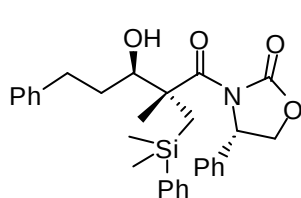
HRMS (ESI) calculated for $C_{28}H_{37}NO_4NaSi$ $[M+Na]^+$: 502.2390, found : 502.2365 (5 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}): 3471, 2927, 1747, 1691, 1382, 1332, 835, 698.

$[\alpha]_D^{21} = +24.5^\circ$ (c = 0.010 ; $CHCl_3$)

**V.5.2.21. (S)-3-((2R,3R)-2-
((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-2-
methyl-5-phenylpentanoyl)-4-phenyloxazolidin-
2-one 242**

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.



242

$C_{30}H_{35}NO_4Si$

M.W.: 501.69

Yield: 78 %

D.r.: 2/1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.34 & 0.37 (s, 6 H, $SiCH_3$), 1.00 (d, J = 15 Hz, 1 H, $SiCH_2$), 1.18 (s, 3 H, CCH_3), 1.66 (d, J = 15 Hz, 1 H, $SiCH_2$), 2.04-2.10 (m, 1 H, CH_2CH), 2.14-2.24 (m, 1 H, CH_2CH), 2.50 (bm, 2H, OH, $PhCH_2$), 2.81-2.90 (m, 1 H, $PhCH_2$), 4.20-4.30 (m, 2 H, CH_2O , $CHOH$), 4.56 (dd, J = 11.0 & 9.2 Hz, 1 H, CH_2O), 5.95 (dd, J = 9.0 & 5.4 Hz, 1 H, CHN), 7.05-7.60 (m, 15 H, $CHar.$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ -1.8 (CH_3Si), -0.8 (CH_3Si), 21.1 (CCH_3), 23.8 (CH_2Si), 30.9 (CH_2CH), 31.4 (CH_2Ph), 44.6 (CCH_2Si), 58.2 (CHN), 69.6 (CH_2O), 80.2 ($CHOH$), 125.8 ($CHar.$), 126.2 ($CHar.$), 127.9 ($CHar.$), 128.2 ($CHar.$), 128.5 ($CHar.$), 128.9 ($CHar.$), 129.1 ($CHar.$), 129.4 ($CHar.$), 133.7 ($CHar.$), 136.5 ($Car.$), 138.6 ($Car.$), 140.7 ($Car.$), 151.2 ($C(O)O$), 175.2 ($C(O)N$).

HRMS (ESI) calculated for $C_{30}H_{35}NO_4NaSi$ $[M+Na]^+$: 524.2233, found : 524.2227 (1.1 ppm).

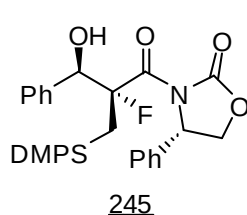
I.R. (film, cm^{-1}): 3471, 2954, 1751, 1695, 1384, 1325, 835, 698.

$[\alpha]_D^{21} = +38.6^\circ$ (c = 0.013 ; $CHCl_3$).

**V.5.2.22. (S)-3-((2S,3R)-2-
((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-2-fluoro-3-**

**hydroxy-3-phenylpropanoyl)-4-
phenyloxazolidin-2-one 245**

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.



$C_{27}H_{28}FNO_4Si$

M.W.: 477.60

Yield: 72 %

D.r.: 75/25

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ *major* : 0.27 (s, 3 H, $SiCH_3$), 0.40 (d, J = 1.5 Hz, 3 H, $SiCH_3$), 2.01-2.08 (m, 1.5 H, $SiCH_2$), 2.20 (d, J = 15.5 Hz, 0.5 H, $SiCH_2$), 3.87-4.02 (m, 2 H, CH_2O), 4.34 (dd, J = 8.6 & 4.5 Hz, 1 H, CHN), 5.50 (d, J = 21.7 Hz, 1 H, $CHOH$), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 2 H, $CHar.$), 7.08-7.60 (m, 13 H, $CHar.$).

Minor : 0.17 (s, 3 H, $SiCH_3$), 0.20 (s, 3 H, $SiCH_3$), 1.54 (dd, J = 14.8 & 7.2 Hz, 1 H, $SiCH_2$), 1.75 (dd, J = 39.2 & 14.8 Hz, 1 H, $SiCH_2$), 4.09-4.13 (m, 1 H, CH_2O), 4.14-4.50 (m, 2 H, CH_2O , CHN), 4.64 (bs, 1 H, OH), 5.05 (d, J = 25.2 Hz, 1 H, $CHOH$), 7.20-7.50 (m, 15 H, $CHar.$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ *major* -2.9 (CH_3Si), -1.0 (CH_3Si), 20.7 (d, J = 29.8 Hz, CH_2Si), 59.0 (CHN), 70.1 (CH_2O), 75.6 (d, J = 20.7 Hz, $CHOH$), 101.9 (d, J = 187.8 Hz, $CFCH_2Si$), 126.0 ($CHar.$), 127.7 ($CHar.$), 127.8 ($CHar.$), 127.9 ($CHar.$), 128.5 ($CHar.$), 129.0 ($CHar.$), 129.2 ($CHar.$), 134.2 ($CHar.$), 137.9 ($Car.$), 138.5 ($Car.$), 138.6 ($Car.$), 152.3 ($C(O)O$), 168.5 (d, J = 25.0 Hz, $C(O)N$).

Minor : -1.9 (CH_3Si), 22.8 (d, J = 30.3 Hz, CH_2Si), 103.2 (d, J = 195.0 Hz, $CFCH_2Si$), 59.9 (CHN), 70.7 (CH_2O), 78.5 (d, J = 22.0 Hz, $CHOH$), 125.6 ($CHar.$), 127.7 ($CHar.$), 128.2 ($CHar.$), 128.5 ($CHar.$), 128.7 ($CHar.$), 129.1 ($CHar.$), 129.2 ($CHar.$), 134.4 ($CHar.$), 137.6 ($Car.$), 138.0 ($Car.$), 138.4 ($Car.$), 152.9 ($C(O)O$), 171.7 (d, J = 24.6 Hz, $C(O)N$).

Procedures for tandem silylation-aldol reactions

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ *major* : -154,2, *minor* : -161,2

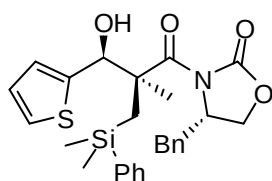
HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{FNaNO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 500.1669, found : 500.1673 (0.8 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}) : 3485, 2920, 1780, 1704, 1384, 1323, 1197, 1112, 1045, 838, 698.

$[\alpha]_D^{21} =$ *major* : +60.4° ($c = 0.012$; CHCl_3) ; *minor* : +47.4° ($c = 0.014$; CHCl_3).

**V.5.2.23. (S)-4-benzyl-3-((2R,3S)-2-
((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-2-
methyl-3-(thiophen-2-yl)propanoyl)oxazolidin-
2-one 248**

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.



$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{SSi}$

M.W.: 493.69

Yield: 67 %

D.r.: 67/33

248

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ *major* : 0.44 (s, 3 H, SiCH_3), 0.45 (s, 3 H, SiCH_3), 1.30-1.56 (m, 4 H, CCH_3 , SiCH_2), 1.96 (d, $J = 14.9$ Hz, 1 H, SiCH_2), 2.45 (dd, $J = 13.3$ & 10.3 Hz, 1 H, PhCH_2), 3.17 (dd, $J = 13.3$ & 3.2 Hz, 1 H, PhCH_2), 3.87 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H, CH_2O), 3.97 (dd, $J = 8.8$ & 2.9 Hz, 1 H, CH_2O), 4.35-4.42 (m, 1 H, CHN), 5.61 (s, 1 H, CHOH), 7.0-7.60 (m, 13 H, CHar.).

Minor : 0.31 (s, 3 H, SiCH_3), 0.35 (s, 3 H, SiCH_3), 0.85-0.99 (m, 5 H, CCH_3 , SiCH_2), 3.13 (dd, $J = 13.7$ & 6.6 Hz, 1 H, PhCH_2), 3.30 (dd, $J = 13.7$ & 10.4 Hz, 1 H, PhCH_2), 3.95 (dd, $J = 11.7$ & 4.0 Hz, 1 H, CH_2O), 4.14 (dd, $J = 11.5$ & 7.9 Hz, 1 H, CH_2O), 4.94 (s, 1 H, CHOH), 5.20-5.30 (m, 1 H, CHN),

6.75 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, CHar.), 6.88-6.92 (m, 1 H, CHar.), 7.26-7.60 (m, 11 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ Major : -0.9 (CH_3Si), -0.8 (CH_3Si), 19.9 (CCH_3), 21.7 (CH_2Si), 37.7 (PhCH_2), 53.3 (CCH_2Si), 57.8 (CHN), 66.3 (CH_2O), 75.0 (CHOH), 125.2 (CHar.), 126.3 (CHar.), 126.6 (CHar.), 127.3 (CHar.), 128.9 (CHar.), 129.0 (CHar.), 129.0 (CHar.), 129.5 (CHar.), 134.1 (CHar.), 135.8 (Car.), 138.9 (Car.), 143.7 (Car.), 152.7 (C(O)O), 177.5 (C(O)N).

Minor : -0.7 (CH_3Si), -1.1 (CH_3Si), 20.3 (CCH_3), 24.3 (CH_2Si), 34.4 (PhCH_2), 44.9 (CCH_2Si), 56.7 (CHN), 63.1 (CH_2O), 79.4 (CHOH), 126.9 (CHar.), 127.1 (CHar.), 128.2 (CHar.), 128.6 (CHar.), 128.7 (CHar.), 129.4 (CHar.), 129.5 (CHar.), 129.6 (CHar.), 133.8 (CHar.), 135.8 (Car.), 137.5 (Car.), 138.7 (Car.), 150.9 (C(O)O), 175.5 (C(O)N).

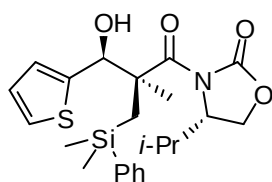
HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NaNO}_4\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 516.1641, found : 516.1639 (0.4 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}): 3481, 2958, 1751, 1693, 1353, 1249, 1029, 835, 729, 700 .

$[\alpha]_D^{21}$ = major : +37.5° ($c = 0.011$; CHCl_3) ; minor : +9.2° ($c = 0.011$; CHCl_3)

**V.5.2.24. (S)-3-((2R,3S)-2-
((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-2-
ethyl-3-(thiophen-2-yl)propanoyl)-4-
isopropylloxazolidin-2-one 249**

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.



$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{SSi}$

M.W.: 445.65

Yield: 73 %

D.r.: 87/13

249

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.41 (s, 6 H, SiCH_3), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH_3CH), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 496

Procedures for tandem silylation-aldol reactions

CH_3CH), 1.23 (s, 3 H, CCH_3), 1.30-1.50 (m, 2 H, SiCH_2), 2.50 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.81 (bs, 1 H, OH), 3.85 (dd, $J = 12.1$ & 2.8 Hz, 1 H, CH_2O), 4.02-4.10 (m, 1 H, CH_2O), 4.42-4.49 (m, 1 H, CHN), 5.37 (s, 1 H, CHOH), 6.85 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, CHar.), 6.90-6.95 (m, 1 H, CHar.), 7.30 (d, $J = 5$ Hz, 1 H, CHar.), 7.35-7.40 (m, 3 H, CHar.), 7.51-7.55 (m, 2 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -0.5 (CH_3Si), -0.4 (CH_3Si), 20.0 (CHCH_3), 20.4 (CHCH_3), 20.8 (CCH_3), 24.4 (CH_2Si), 26.3 (CHCH_3), 45.7 (CCH_2Si), 62.2 (CH_2O), 62.8 (CHN), 79.4 (CHOH), 126.7 (CHar.), 126.9 (CHar.), 128.2 (CHar.), 128.8 (CHar.), 129.4 (CHar.), 133.8 (CHar.), 135.3 (Car.), 138.9 (Car.), 151.5 (C(O)O), 175.7 (C(O)N).

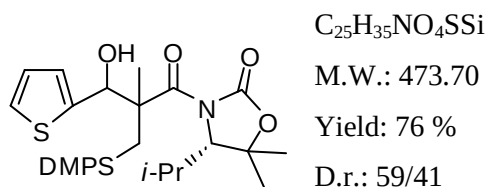
HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{NaSSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 468.1641, found : 468.1624 (3.6 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}): 3473, 2964, 1753, 1693, 1353, 1307, 1247, 1112, 1022, 835, 702.

$[\alpha]_D^{21} = +17.8^\circ$ ($c = 0.012$; CHCl_3).

V.5.2.25. (4S)-3-(2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-2-methyl-3-(thiophen-2-yl)propanoyl)-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one 252

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.



252

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SSi}$

M.W.: 473.70

Yield: 76 %

D.r.: 59/41

Isolated as a 1/1 mixture of isomers.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.34, 0.37, 0.39 & 0.40 (s, 6 H, SiCH_3), 0.95-1.10 (m, 6 H, CHCH_3), 1.29 (s, 1.5 H, CH_3C), 1.33 (s, 1.5 H, CH_3C), 1.36 (s,

Experimental part : Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

1.5 H, CH_3C), 1.43 (s, 1.5 H, CH_3C), 1.52 (s, 3 H, CH_3C), 1.20-1.50 (m, 1 H, CH_2Si), 1.65 (d, $J = 15$ Hz, 0.5 H, CH_2Si), 1.90 (d, $J = 15$ Hz, 0.5 H, CH_2Si), 2.10-2.20 (m, 1 H, CHCH_3), 3.18 (bs, 0.5 H, OH), 3.32 (bs, 0.5 H, OH), 4.20 (d, $J = 2.1$ Hz, 0.5 H, CHN), 4.30 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.5 H, CHN), 5.45 (s, 0.5 H, CHOH), 5.72 (s, 0.5 H, CHOH), 6.83-6.98 (m, 2 H, CHar.), 7.10-7.44 (m, 4 H, CHar.), 7.48-7.66 (m, 2 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -0.9 (CH_3Si), -0.8 (CH_3Si), -0.7 (CH_3Si), -0.5 (CH_3Si), 17.1 ($\text{CH}_3\text{CC}=\text{O}$), 17.4 ($\text{CH}_3\text{CC}=\text{O}$), 20.4 (CH_3CH), 20.6 (CH_3CH), 20.7 (CH_3CH), 20.8 (CH_3CH), 21.1 (CH_2Si), 21.5 (CH_2Si), 21.8 (CH_3CH), 28.9 (CH_3CO), 29.0 (CH_3CO), 29.6 (CH_3CO), 29.8 (CH_3CO), 53.1 ($\text{CH}_3\text{CC}=\text{O}$), 53.9 ($\text{CH}_3\text{CC}=\text{O}$), 68.5 (CHN), 68.7 (CHN), 75.1 (CHOH), 75.3 (CHOH), 82.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}$), 82.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}$), 125.2 (CHar.), 125.3 (CHar.), 126.1 (CHar.), 126.2 (CHar.), 126.7 (CHar.), 127.0 (CHar.), 127.7 (CHar.), 127.9 (CHar.), 128.7 (CHar.), 129.0 (CHar.), 133.8 (CHar.), 133.9 (CHar.), 139.5 (Car.), 139.6 (Car.), 144.0 (Car.), 144.6 (Car.), 152.8 ($\text{NC}(\text{O})\text{O}$), 153.1 ($\text{NC}(\text{O})\text{O}$), 177.8 ($\text{C}(\text{O})\text{N}$), 178.0 ($\text{C}(\text{O})\text{N}$).

LRMS (ESI) M/Z : 496.0 (100 %), 497.0 (35 %), 498.0 (15 %). Isotopic distribution of $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

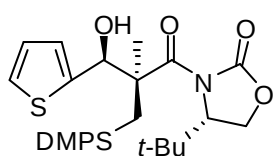
HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{NaSSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 496.1954, found : 496.1965 (2.2 ppm).

I.R. (film, cm^{-1}): 3490, 2964, 1768, 1685, 1311, 1278, 1174, 1110, 831, 730, 700.

$[\alpha]_D^{21} = +9.8^\circ$ ($c = 0.013$; CHCl_3)

**V.5.2.26. (4S)-4-tert-butyl-3-(2-
((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-hydroxy-2-
methyl-3-(thiophen-2-yl)propanoyl)oxazolidin-
2-one 254**

The product was synthesized using general procedure V.5.2 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (85/15) as eluent.



254

$C_{24}H_{33}NO_4SSi$

M.W.: 459.67

Yield: 83 %

D.r. > 95/5

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.30 (s, 3 H, $SiCH_3$), 0.51 (s, 3 H, $SiCH_3$), 0.84 (s, 9 H, CH_3t-Bu), 1.20 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H, $SiCH_2$), 1.59 (s, 3 H, CH_3C), 2.13 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H, $SiCH_2$), 2.24 (bd, $J = 3.1$ Hz, 1 H, OH), 3.56 (t, $J = 8.6$ Hz, 1 H, CH_2O), 4.00 (dd, $J = 9.1$ & 1.5 Hz, 1 H, CH_2O), 4.30 (dd, $J = 8.0$ & 1.5 Hz, 1 H, CHN), 5.51 (s, 1 H, CHOH), 6.93-7.02 (m, 2 H, CHar.), 7.27-30 (m, 1 H, CHar.), 7.35-7.40 (m, 3 H, CHar.), 7.51-7.55 (m, 2 H, CHar.).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ -1.4 (CH_3Si), -0.8 (CH_3Si), 18.7 (CCH_3), 21.1 (CH_2Si), 25.5 ($t-BuCH_3$), 35.7 ($C(CH_3)_3$), 53.6 (CCH_2Si), 61.8 (CHN), 64.5 (CH_2O), 74.9 (CHOH), 125.2 (CHar.), 126.1 (CHar.), 126.9 (CHar.), 127.7 (CHar.), 129.1 (CHar.), 134.3 (CHar.), 138.4 (Car.), 142.8 (Car.), 152.7 ($C(O)O$), 179.2 ($C(O)N$).

LRMS (ESI) M/Z : 482.0 (100 %), 483.0 (35 %), 484.0 (15 %). Isotopic distribution of $[M+Na]^+$.

HRMS (ESI) calculated for $C_{24}H_{33}NO_4NaSSi$ $[M+Na]^+$: 482.1797, found : 482.1805 (1.7 ppm).

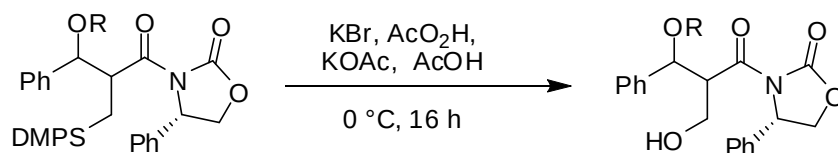
I.R. (film, cm^{-1}): 3490, 2960, 1776, 1693, 1257, 1180, 1112, 825, 700

$[\alpha]_D^{21} = +34.9^\circ$ ($c = 0.014$; $CHCl_3$).

V.6. Determination of absolute configuration

V.6.1. General procedure for Fleming oxidation

A modified procedure from the literature was used.¹⁴⁴



Aldol adduct (2 mmol, 1 eq.) was dissolved in AcOH (10 mL) with AcONa (492 mg, 6 mmol, 3 eq.) and KBr (476 mg, 4 mmol, 2 eq.). After cooling to 0 °C and put in the dark, peracetic acid (36 % w/w in AcOH, 2.1 mL, 10 mmol, 5 eq.) was added dropwise. After completion of the addition, the mixture is allowed to reach R.T. and AcONa (1.8 g, 22 mmol, 11 eq.) followed by peracetic acid (32 % w/w in AcOH, 8.4 mL, 40 mmol, 20 eq.). After stirring overnight, Na₂S₂O₃ (10 % w/w in water, 60 mL) is added, the aqueous phase is saturated with NaCl and extracted with AcOEt (5 x 20 mL). The combined organic phases are washed with brine (10 mL) and dried over Na₂SO₄. The solution is filtered and the solvent is removed under reduced pressure. Finally, the product is purified by chromatography.

V.6.1.1. (4S)-3-(3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-3-phenylpropanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one 207

The product was synthesized using general procedure V.6.1 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (60/40) as eluent.

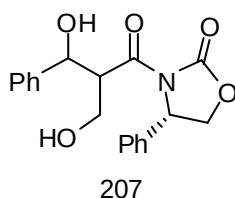
C₁₉H₁₉NO₅

M.W.: 341.36

Yield: 65 %

500

Determination of absolute configurations



207

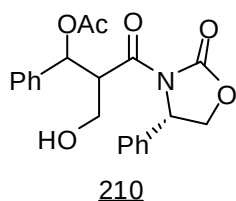
Peaks are broadened due to interaction in solution.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 3.90-3.95 (m, 1 H, CH_2OCO), 4.02-4.15 (m, 3 H, CH_2OCO & CH_2OH), 4.25-4.30 (m, 1 H, CHCOXn), 5.05-5.10 (m, 2 H, CHOH & CHN), 7.20-7.40 (m, 10 H, CHar.)

Spectral data are consistent with those found in the literature.¹⁴⁴

V.6.1.2. 2-(hydroxymethyl)-3-oxo-3-((S)-2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)-1-phenylpropyl acetate **210**

The product was synthesized using general procedure V.6.1 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (70/30) as eluent.



210

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_6$

M.W.: 383.39

Yield: 55 %

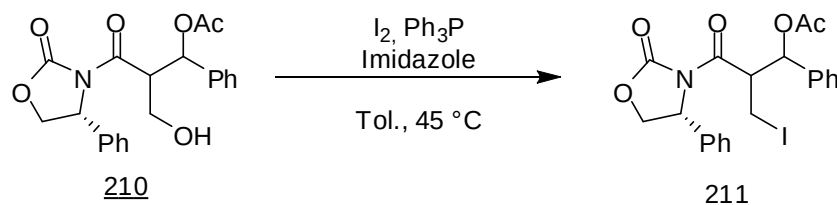
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.01 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C(O)}$), 3.75 (dd, $J = 11.3$ & 3.4 Hz 1 H, CH_2O),

3.96 (dd, $J = 11.3$ & 7.8 Hz, 1 H, CH_2O), 4.02-4.12 (m, 1 H, CH_2O), 4.37 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H, CH_2O), 4.60-4.67 (m, 1 H, CHCOXn), 5.11 (dd, $J = 8.1$ & 2.9 Hz, 1 H, CHN), 5.05-5.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, CHOAc), 7.15-7.40 (m, 10 H, CHar.)

Spectral data are consistent with those found in the literature.¹⁴⁴

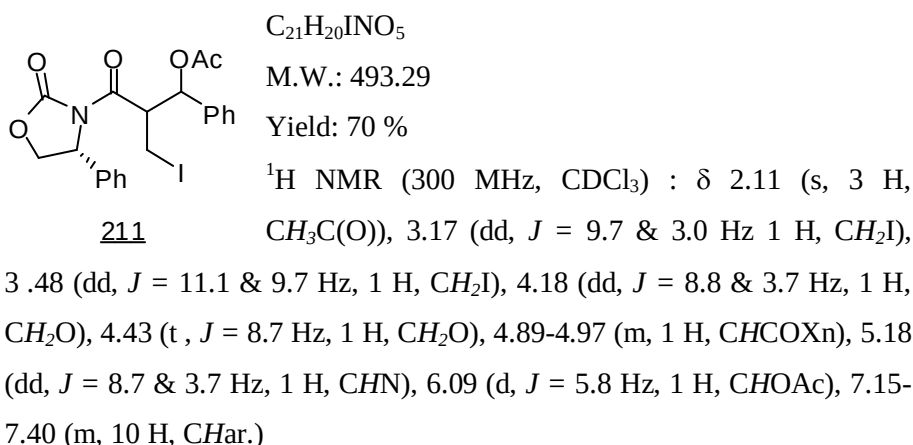
V.6.2. Procedure for the conversion of primary alcohols to iodide

A modified procedure from the literature was used.¹⁷²



Triphenylphosphine (68 mg, 0.26 mmol, 1.3 eq.) and imidazole (41 mg, 0.6 mmol, 3 eq.) were added to toluene (1 mL). Iodine (65 mg, 2.6 mmol, 1.3 eq.) is added and the mixture is stirred for 1 h. Alcohol 210 (76 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) in toluene (0.3 mL) is added dropwise and the solution is heated to 45 °C. The reaction is monitored by TLC and when completion is reached, brine is added (6 mL) and the phases are separated. The aqueous phase is extracted with Et₂O (3 x 10 mL) and the combined organic phases are dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The product is purified by chromatography using P.E./AcOEt (80/20) as eluent.

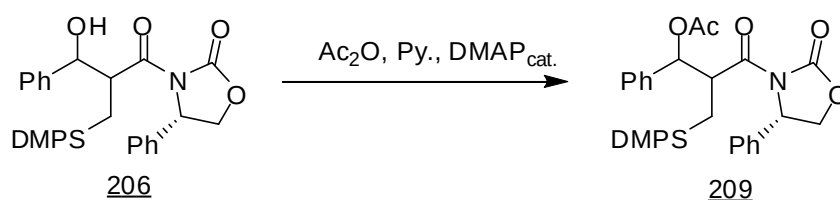
V.6.2.1. 2-(iodomethyl)-3-oxo-3-((R)-2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)-1-phenylpropyl acetate
211



Spectral data are consistent with those found in the publication.¹⁷²

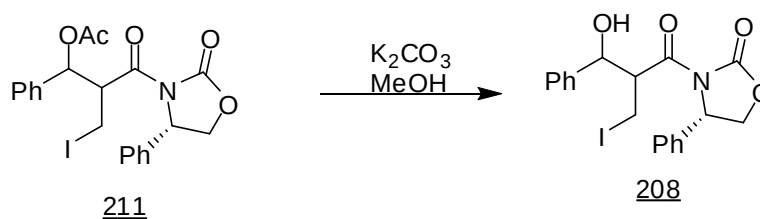
**V.6.3. Synthesis of 2-
((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-
oxo-3-((S)-2-oxo-4-phenyloxazolidin-
3-yl)-1-phenylpropyl acetate 209**

A modified procedure from the literature was used.¹⁷³



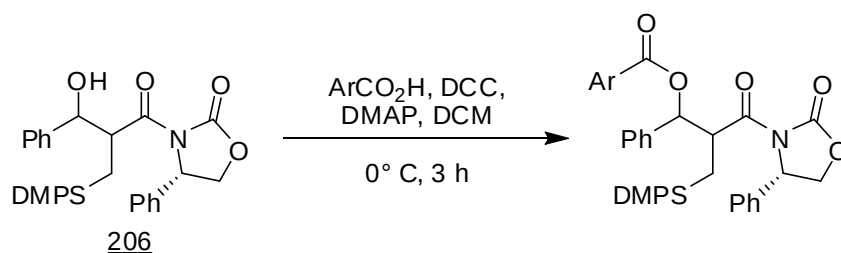
Compound 206 (919 mg, 2 mmol, 1 eq.) was dissolved in DCM (5 mL) with DMAP (6 mg, 0.05 mmol, 0.025 eq.). Pyridine (485 μL , 6 mmol, 3 eq.) followed by acetic anhydride (1 mL, 10 mmol, 5 eq.) were added. The reaction was monitored by TLC and when completion was reached, the solution was filtered on silica gel and the volatile materials were removed *in vacuo*. The product was used without further purification.

V.6.4. Deprotection of acetate 211



Acetate 211 was dissolved in MeOH (2 mL) with a catalytic amount of anhydrous K_2CO_3 . When no starting material remains as showed by TLC, the solution is diluted with Et_2O (10 mL), filtered and concentrated under reduced pressure.

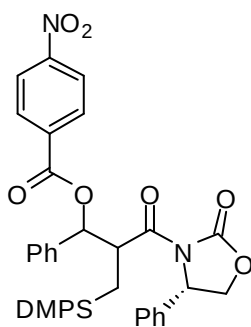
V.6.5. *Synteses of aromatic esters*



Alcohol 206 (115 mg, 0.25 mmol) was dissolved in DCM (2.5 mL) with the acid (0.5 mmol, 2 eq.) and DMAP (3 mg, 0.025 mmol, 0.1 eq.). DCC (113 mg, 0.55 mmol, 2.2 eq.) was added at 0 °C. After stirring 3 h, an aqueous HCl solution (0.5 M, 5 mL) was added, the solution was filtered and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 5 mL) and the organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The product is purified by chromatography.

V.6.5.1. 2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-oxo-3-((S)-2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)-1-phenylpropyl 4-nitrobenzoate 215

The product was synthesized using general procedure V.6.5 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (75/25) as eluent.



C₃₄H₃₂N₂O₇Si

M.W.: 608.71

Yield: 78 %

Peak are broaden leading to loss of small coupling constant

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ -0.08 (s, 3 H, SiCH₃), -0.04 (s, 3 H, SiCH₃), 0.98 (d, J = 14.6 Hz,

Determination of absolute configurations

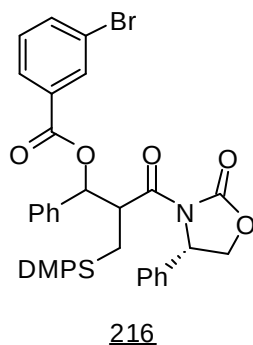
1 H, SiCH₂), 1.52 (t, *J* = 14.4 Hz, 1 H, SiCH₂), 4.22 (dd, *J* = 7.6 & 2 Hz, 1 H, CH₂O), 4.38 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H, CH₂O), 4.59 (dd, *J* = 11.0 & 4.4 Hz, 1 H, CHC(O)), 5.06 (d, *J* = 7 Hz, 1 H, CHN), 6.33 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H, CHOBz), 7.20-7.50 (m, 15 H, CHar.), 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, CHar.), 8.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, CHar.)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ -3.6 (CH₃Si), -2.5 (CH₃Si), 11.7 (CH₂Si), 45.3 (CHCH₂Si), 58.4 (CHN), 70.1 (CH₂O), 78.4 (CHOH), 123.8 (CHar.), 126.3 (CHar.), 126.4 (CHar.), 126.7 (CHar.), 127.8 (CHar.), 128.4 (CHar.), 128.6 (CHar.), 128.7 (CHar.), 128.8 (CHar.), 129.1 (CHar.), 130.8 (CHar.), 130.9 (CHar.), 133.4 (Car.), 135.3 (Car.), 137.5 (Car.), 138.8 (Car.), 150.7 (Car.), 153.6 (NC(O)O), 164.0 (ArCO₂), 172.4 (C(O)N).

I.R. (film, cm⁻¹): 3068, 2954, 1774, 1726, 1703, 1527, 1380, 1269, 1199, 837, 698.

V.6.5.2. 2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-3-oxo-3-((S)-2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)-1-phenylpropyl 3-bromobenzoate 216

The product was synthesized using general procedure V.6.5 and purified by chromatography using P.E./AcOEt (75/25) as eluent.



C₃₄H₃₂BrNO₅Si

M.W.: 642.61

Yield: 62 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ -0.07 (s, 3 H, SiCH₃), -0.03 (s, 3 H, SiCH₃), 0.98 (d, *J* = 14.6 Hz, 1 H, SiCH₂), 1.53 (dd, *J* = 14.6 & 11.9 Hz, 1 H, SiCH₂), 4.20 (dd, *J* = 8.7 & 2.5 Hz, 1 H, CH₂O), 4.37 (t, *J* = 8.6 Hz, 1 H, CH₂O), 4.56 (dd, *J* = 11.4

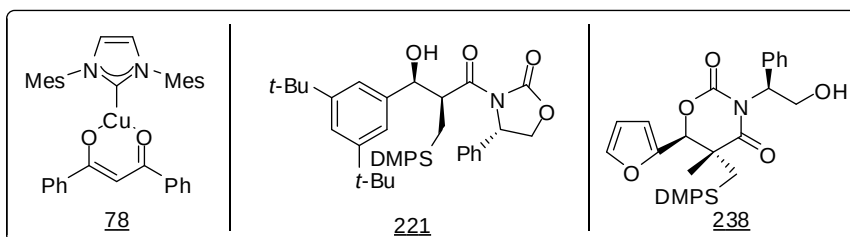
Experimental part : Chapitre 5 : Les réactions tandems silylation-aldols

& 4.9 Hz, 1 H, *CHC*(O)), 5.07 (dd, $J = 8.2$ & 2.1 Hz, 1 H, *CHN*), 6.33 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H, *CHOBz*), 7.20-7.50 (m, 16 H, *CHar.*), 7.69-7.73 (m, 1 H, *CHar.*), 7.99 (dd, $J = 7.8$ & 1 Hz, 1 H, *CHar.*), 8.19 (s, 1 H, *CHar.*).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ -3.6 (CH_3Si), -2.5(CH_3Si), 11.4 (CH_2Si), 45.3 (CHCH_2Si), 58.3 (*CHN*), 70.1 (CH_2O), 77.8 (*CHOH*), 122.6 (*BrCar.*), 126.3 (*CHar.*), 126.4 (*CHar.*), 127.8 (*CHar.*), 128.1 (*CHar.*), 128.3 (*CHar.*), 128.5 (*CHar.*), 128.6 (*CHar.*), 128.7 (*CHar.*), 128.9 (*CHar.*), 129.1 (*Car.*), 130.2 (*CHar.*), 132.7 (*CHar.*), 133.4 (*Car.*), 136.2 (*Car.*), 137.9 (*Car.*), 153.6 (*NC(O)O*), 164.5 (*ArCO*₂), 172.4 (*C(O)N*).

I.R. (film, cm^{-1}): 3066, 2933, 1774, 1704, 1380, 1280, 1251, 1201, 1110, 744, 698.

Annexe 1 : Crystallographic data



Compound	78
Formula	C ₃₆ H ₃₅ CuN ₂ O ₂
Formula weight	591.20
Cristal system	monoclinic
Space group	P 2 ₁ /n
Z	4
a/Å	12.290(4)
b/Å	17.533(6)
c/Å	14.329(5)
α/°	90
β/°	97.58(2)
γ/°	90
V/Å ³	3060.6(18)
Calc density./ g.cm ⁻³	1.283
Reflections nb (total)	39210
Refl nb. w I>2σ(I)	3566
R(3566 refl.)	0.0546
wR (total)	0.1574
S	1.045

Compound	221
Formula	C ₃₅ H ₄₅ NO ₄ Si
Formula weight	571.81
Cristal system	orthorhombic
Space group	P212121
Z	4
a/Å	9.5523(10)
b/Å	14.169(2)
c/Å	25.022(2)
α/°	90

β/°	90
γ/°	90
V/Å ³	3386.7(7)
Calc density./ g.cm ⁻³	1.121
Reflections nb (total)	6058
Refl nb. w I>2σ(I)	5253
R(5253 refl.)	0.0546
wR (total)	0.1834
S	1.091

Compound	238
Formula	C ₂₆ H ₂₉ NO ₅ Si
Formula weight	463.59
Cristal system	
Space group	
Z	2
a/Å	8.2806(10)
b/Å	9.3771(10)
c/Å	16.546(2)
α/°	90
β/°	100.401(5)
γ/°	90
V/Å ³	1263.6(3)
Calc density./ g.cm ⁻³	1.218
Reflections nb (total)	4200
Refl nb. w I>2σ(I)	3585
R(3585 refl.)	0.0487
wR (total)	0.1564
S	1.080

Annexe 2 : publication

ORGANIC
LETTERS

2006
Vol. 8, No. 26
6059–6062

A Three-Component Tandem Reductive Aldol Reaction Catalyzed by N-Heterocyclic Carbene–Copper Complexes

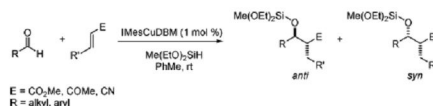
Alexandre Welle,[†] Silvia Díez-González,[‡] Bernard Tinant,[§] Steven P. Nolan,^{*,‡} and Olivier Riant^{*,†}

Unité de Chimie Organique et Médicinale and Unité de Chimie Structurale et des Mécanismes Réactionnels, Place Louis Pasteur 1, Université catholique de Louvain, 1348 Louvain la Neuve, Belgium, and Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ), Av. Paisos Catalans 16, 43007 Tarragona, Spain

riant@chim.ucl.ac.be; snolan@iciq.es

Received October 10, 2006

ABSTRACT



An efficient catalytic system for the three-component coupling of electrophilic alkenes, aldehydes, and silane was optimized with a new family of copper N-heterocyclic carbene complexes. These catalysts do not require activation and show high activity (TOF > 15 000 h⁻¹) as well as some anti diastereoselectivity.

Since the first example of an N-heterocyclic carbene (NHC) copper(I) complex was reported less than 15 years ago by Arduengo,¹ the use of these complexes in catalysis has been developed thanks to their easy synthesis and stability. They have exhibited excellent reactivity in a wide range of transformations.² Notably, (NHC)copper–halogen complexes have been shown to be effective precursors of copper hydride species³ which can be used in useful reduction processes such as in the hydrosilylation of carbonyl compounds⁴ and electrophilic double bonds.⁵ Copper(I) hydride complexes have been recently used in intramolecular tandem reduction–aldol cyclization with Stryker's reagent [(PPh₃)CuH]₆ as the copper hydride source.⁶ Riant and Shibasaki reported the first examples of enantioselective copper hydride-catalyzed domino

reduction–aldol reaction of methyl acrylate with aldehydes and ketones.⁷ In these catalytic systems, copper hydride complexes bearing various chiral diphosphine ligands are generated and react with the acrylate to generate copper enolate nucleophiles. After the subsequent reaction of the

(2) Selected examples in catalysis: Allylic alkylation: (a) Tominaga, S.; Oi, Y.; Kato, T.; Keen, A. D.; Okamoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5585–5588. (b) Larsen, A. O.; Liu, W. L.; Oberhuber, C. N.; Campbell, J. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11130–11131. Asymmetric conjugated addition of organometallics to enones: (c) Guillen, F.; Wimm, C. L.; Alexakis, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2083–2085. (d) Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2087–2089. (e) Alexakis, A.; Wimm, C. L.; Guillen, F.; Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 345–348. (f) Lee, K.-S.; Brown, M. K.; Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7182–7183. (g) Martin, D.; Kehrl, S.; d'Augustin, M.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8416–8417. Carbene transfer: (h) Frutos, M. R.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Nolan, S. P.; Kaur, H.; Diaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10846–10847. Boration of alkenes and aldehydes (i) Laitar, D. S.; Tsui, E. Y.; Sadighi, J. P. *Organometallics* **2006**, 25, 2405–2408. (j) Laitar, D. S.; Tsui, E. Y.; Sadighi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11036–11038. (3) Mankad, N. P.; Laitar, D. S.; Sadighi, J. P. *Organometallics* **2004**, 23, 3369–3371.

[†] Unité de Chimie Organique et Médicinale, Université catholique de Louvain.

[‡] Institut de Chimie Structurale et des Mécanismes Réactionnels, Université catholique de Louvain.

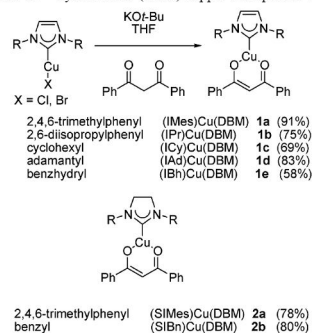
[§] Unité de Chimie Structurale et des Mécanismes Réactionnels, Université catholique de Louvain.
(1) Arduengo, A. J., III; Rasika Dias, H. V.; Calabrese, J. C.; Davidson, F. *Organometallics* **1993**, 12, 3405–3409.

enolate with the electrophile, the copper hydride catalysts are regenerated by reaction of the copper aldolates with a hydrosilane. High reactivities could be reached with the proper choice of diphosphine ligand and we were interested to investigate the performance of NHC ligands in such catalytic reactions.

As for the (NHC)CuX complexes, their main drawback is the mandatory use of an activator such as NaO-*t*-Bu (1–6 equiv per copper atom).^{4,5} This permits a halide–alkoxide exchange on the copper atom which in turn can react with the hydrosilane to generate the copper hydride active species. To avoid the use of an activator, variation of the co-ligand on the metal center was envisaged to design a “ready to use” copper hydride precursor. The choice of the co-ligand was made on the assumption that a weak Cu–O bond on the co-ligand should allow direct activation of the complex to generate the desired copper hydride catalyst. After several experiments, we found that dibenzoylmethanoate was an acceptable ligand (DBM) (Scheme 1). Complexes **1** and **2** could be prepared in high yield by simply reacting the corresponding (NHC)CuX complex with the potassium salt of DBMH. Alternatively, a two step “one-pot” procedure was devised by mixing the imidazolium salt, copper(I) chloride, DBMH, and 2 equiv of KO-*t*-Bu in dry THF. The corresponding DBM complexes were isolated as stable orange crystalline solids after simple filtration crystallization. All complexes can be prepared on a multigram scale as air stable solids except the ones bearing unhindered alkyl- or benzyl-substituted NHC ligands such as **1c** and **2b**. In the latter case, rapid decomposition was observed when the complex was handled in aerobic conditions both in the solid state and in solution, and therefore, they were kept in a glovebox. The structure of (IMes)Cu(DBM) complex **1a** was also confirmed by X-ray crystallography (Figure 1).

We were pleased to find that direct activation of the complex **1b** by a hydrosilane afforded the copper hydride species. This was confirmed by ¹H NMR spectra of degassed solutions of (IPr)Cu(DBM) in anhydrous C₆D₆ in the presence of various silanes. In all cases, a sharp singlet located at 4.46 ppm was observed that was attributed to the

Scheme 1. Synthesis of (NHC)Copper Complexes **1** and **2**



corresponding Cu–H resonance. Although the resonance for the corresponding dimer was reported at 2.67 ppm by Sadighi et al.,³ the presence of the silylated DBM ligand on copper is presumably responsible for this chemical shift.

Preliminary optimization experiments were carried out on the reaction of methyl acrylate with cyclohexane carboxaldehyde (Table 1) which gave the corresponding aldol adducts after deprotection of the silyl aldolates (NH₄F, MeOH) along with the alcohol **6** arising from the competitive direct reduction of the aldehyde **3**. Various reaction parameters were examined such as solvent, temperature, silane, and the catalyst structure. In all cases, excellent reactivity was achieved, and we examined the influence of those parameters on the chemoselectivity and diastereoselectivity of this reaction. The reaction can be carried out in various solvents (Et₂O, DCM, CH₃CN, THF, PhMe) but we found

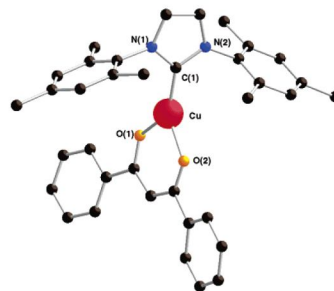


Figure 1. Ball-and-stick drawing of **1a**. Hydrogen atoms were omitted for clarity. Selected bond lengths and angles: Cu–C(1), 1.861 Å; Cu–O(1), 1.974 Å; Cu–O(2), 1.986 Å; C(1)–Cu–O(1), 136.0°; C(1)–Cu–O(2), 132.5°; O(1)–Cu–O(2), 91.3°.

(4) (a) Kaur, H.; Zinn, F. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2004**, *23*, 1157–1160. (b) Diez-González, S.; Kaur, H.; Zinn, F. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4784–4796. (c) Bautu, B.; Wang, D.; Wurst, K.; Buchmeiser, M. R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12145–12152. (d) Diez-González, S.; Scott, N. M.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2006**, *25*, 2355–2358.

(5) (a) Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417–2420. (b) Yun, J.; Kim, D.; Yun, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2005**, 5181–5183.

(6) For intramolecular reductive aldol reaction with a stoichiometric amount of Stryker's reagent, see: (a) Chiu, P.; Chen, B.; Cheng, K. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9229–9232. (b) Chiu, P.; Szeto, C.-P.; Geng, Z.; Cheng, K.-F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1901–1903. (c) Chiu, P.; Szeto, C. P.; Geng, Z.; Cheng, K. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4091–4093. For intramolecular reductive aldol reaction with a catalytic amount of Stryker's reagent, see: (d) Chiu, P.; Leung, S. K. *Chem. Commun.* **2004**, 2308–2309. (e) Chiu, P. *Synthesis* **2004**, 2210–2215. For intramolecular reductive aldol reactions catalyzed by Cu(OAc)₂·H₂O, see: (f) Lam, H. W.; Joensuu, P. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4225–4228. (g) Lam, H. W.; Murray, G. J.; Firth, J. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5743–5746.

(7) (a) Deschamps, J.; Chuzel, O.; Hannedouche, J.; Riant, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1292–1297. (b) Zhao, D. B.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1403–1407. (c) Chuzel, O.; Deschamps, J.; Chauteaur, C.; Riant, O. Submitted for publication.

Table 1. Optimization Studies on the Reductive Aldol Reaction^a

entry	complex	<i>T</i> (°C)	silane	cat. loading (mol %)	chemoselectivity ^{b,c}	anti/syn ^b
1	1a	25	PhSiH ₃	1	82	68/32
2	1a	25	PhSiH ₃	0.1	93	69/31
3	1a	−20	PhSiH ₃	1	90	74/26
4	1a	−50	PhSiH ₃	1	88	72/28
5	1a	25	Ph ₂ SiH ₂	1	67	73/27
6	1a	25	Me ₂ (EtO) ₂ SiH	1	n.r.	
7	1a	25	Me(EtO) ₂ SiH	1	93	66/34
8	1b	25	PhSiH ₃	1	75	73/27
9	1c	25	PhSiH ₃	1	91	70/30
10	1d	25	PhSiH ₃	1	90	65/35
11	1e	25	PhSiH ₃	1	96	73/27
12	2a	25	PhSiH ₃	1	77	69/31
13	2b	25	PhSiH ₃	1	84	68/32

^a All reactions were carried out at 25 °C under an oxygen-free argon atmosphere containing **3** (1 equiv), **4** (1.1 equiv), the copper catalysts (1 mol %), and PhSiH₃ (1.2 equiv) unless otherwise stated. ^b Determined by GC analysis after deprotection (NH₄F, MeOH) of the silyl ether. ^c Chemoselectivity = (5/(5 + 6)100).

that toluene afforded the highest reaction rates. We were very pleased to see that very high reactivity was indeed reached with complex **1a**, as the reaction was completed in less than 4 min when 0.1 mol % of the catalyst was used, reaching thus a TOF > 15 000 h^{−1} (entry 2). It should also be noted that reaction of (NHC)CuCl in the absence of an activator does not lead to any activity while the addition of KO-*t*-Bu restores the catalytic activity of the carbene complex.

Under these reaction conditions, very little competitive reduction of the aldehyde occurred and the anti aldol adduct was always observed as the major isomer. Fast reactions also occurred at lower temperature (1 h at −50 °C), although little influence on the anti/syn ratio was observed (entries 3 and 4). The influence of the steric bulk around the copper atom was also studied with the NHC complexes **1a–e** (entries 1 and 9–11). This catalytic system is quite insensitive as little modification in the anti/syn ratio was observed when the NHC steric hindrance was modified. Saturated ligands SIMes and SiBn also gave similar diastereoselectivities, albeit with a slightly reduced chemoselectivity (entries 12 and 13). The lack of influence of the structure of the ligand on the diastereoselectivity suggests that the aldol reaction goes through an open transition state in which the aldehyde is not coordinated to the copper enolate. This hypothesis is also supported by the low Lewis acidity of copper(I) coordinated to a strong σ -donor ligand and by the important steric congestion around the metal center, although the hypothesis of a closed chairlike Zimmerman–Traxler transition state with low *E/Z* selectivity cannot be completely excluded.

All optimization experiments were carried out with a strongly reactive, albeit expensive silane (PhSiH₃). To develop a practical experimental protocol, we searched for more economical alternatives. While little or no activity was

observed for silanes such as tetramethyldisiloxane (TMS), heptamethyltrisiloxane (HMTS), and Me₂(EtO)₂SiH, excellent reactivity was obtained when more reactive silanes such as Ph₂SiH₂ and Me(EtO)₂SiH were used (entries 5 and 7). Methyl-diethoxysilane was finally selected for further optimization as it is one of the less expensive silane reagent available.⁸ Furthermore, the corresponding aldol adducts are fairly stable to hydrolysis, which allow the isolation of fully protected adducts bearing a methyl-diethoxysilyl protecting group on the alkoxy moiety. This optimized procedure using (IMes)Cu(DMB) **1a** (1 mol %) complex as a precatalyst was then used to analyze the scope of the tandem reaction (Table 2).⁹ Good yields were obtained with various aliphatic and aromatic aldehydes, the anti isomer being always the major product. We were also pleased to see that the catalytic system was not restricted to the use of aldehydes and acrylate as Michael acceptors. Indeed, good reactivity was also observed with methyl crotonate as the enolate precursor, albeit with reduced chemoselectivity (entry 2). This problem could be easily overcome by the use of an excess (2 equiv) of the Michael acceptor. Promising results were also obtained with ketones as the adduct of methyl acrylate, and acetophenone **10** was obtained in a 78% yield with our catalysts (erythro/threo 57/43).

We also tested variation of the electron withdrawing groups on the Michael acceptor and preliminary tests with

(8) Cost: Me(EtO)₂SiH, 265 euros/mol; Et₃SiH, 180 euros/mol.

(9) **Typical Procedure for Tandem Hydrosilylation–Aldolization.** A flame-dried flask under argon was loaded with the (NHC)copper complex (0.01 mmol, 0.01 equiv) under argon. A 5 mL portion of freshly distilled toluene was introduced, followed by sequential addition of the electrophilic olefin (1.1 mmol, 1.1 equiv), the electrophile (1 mmol, 1 equiv), and the silane (1.2 mmol, 1.2 equiv). After being stirred for 1 h, the solution was stirred for an additional 1 h under air. The volatile compounds were removed under reduced pressure, and the residue was purified by chromatography on triethylamine-pacified silica gel.

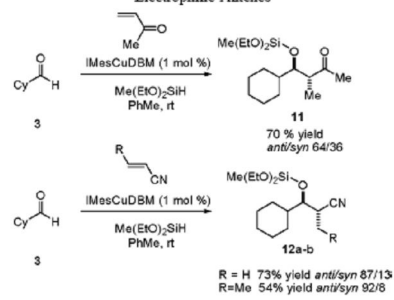
Table 2. (NHC)Copper-Catalyzed Reductive Aldol Reaction^a

entry	electrophile	R'	product	chemoselectivity ^{b,c}	anti/syn ^b	yield ^d (%)
1	CyCHO	H	9a	95	70/30	70
2	CyCHO	Me	9b	77	71/29	75
3	EtCHO	H	9c	93	57/43	75
4	<i>i</i> -PrCHO	H	9d	95	67/33	78
5	<i>t</i> -BuCHO	H	9e	90	68/32	80
6	PhCHO	H	9f	97	71/29	72
7	2-PyrCHO	H	9g	93	73/27	72
8	2-ThCHO	H	9h	98	69/31	72
9	PhCOCH ₃	H	10	>95	57/43 ^e	78

^a All reactions were carried out in toluene at 25 °C under an oxygen-free argon atmosphere containing 3 (1 equiv), 4 (1.1 equiv), the copper catalysts (1 mol %), and Me(EtO)₂SiH (1.2 equiv) unless otherwise stated. ^b Determined by GC analysis. ^c Chemoselectivity = (9/(9 + alcohol))100. ^d Isolated yield. ^e Erythro/threo.

unsaturated ketones, and nitriles also gave the corresponding adducts with cyclohexane carboxaldehydes in good yields and promising diastereoselectivities (Scheme 2).

Scheme 2. Reductive Aldol Reaction with Various Electrophilic Alkenes



The selectivities in favor of the anti adduct were especially high in the case of crotononitrile with a 92:8 anti/syn ratio.

These equivalents of aldols adducts should be particularly interesting for the preparation of new building blocks such as γ -amino alcohols.

In conclusion, we have shown that a new family of (NHC)-copper(I) complexes could efficiently catalyze the three component reaction of electrophilic double bonds and aldehydes with dimethylethoxysilane without the need of an activating agent. We are currently studying the scope of this catalytic system in view of developing efficient enantioselective versions for the construction of useful enantiomerically enriched building blocks.

Acknowledgment. Université catholique de Louvain and FNRS are gratefully acknowledged for financial support of this work. Shimadzu Benelux is also gratefully acknowledged for financial support for the acquisition of a FTIR-8400S spectrometer. S.P.N. acknowledges the ICIQ Foundation and ICREA for a Research Professorship. Eli Lilly (assistance with materials) and Boehringer Ingelheim (unrestricted grant) are gratefully acknowledged for support of this work.

Supporting Information Available: Experimental procedures and full spectroscopic data for all new compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL062495O

Références

bibliographiques

1. Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136.
2. Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2365-2379.
3. Nicolaou, K. C.; Dionisios, V.; Nicolas, W.; Phil, S. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44-122.
4. David, A. E.; Jeremy, T. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1787-1790.
5. Vosburg, D. A.; Vanderwal, C. D.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4552-4553.
6. Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5814-5815.
7. Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7893-7894.
8. Kruger, J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 837-838.
9. Pagenkopf, B. L.; Kruger, J.; Stojanovic, A.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3124-3126.
10. Bluet, G.; Campagne, J. M. *Tet. Lett.* **1999**, 40, 5507-5509.
11. Bluet, G.; Campagne, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4293-4298.
12. Bluet, G.; Bazan-Tejeda, B.; Campagne, J. M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3807-3810.
13. Bazan-Tejeda, B.; Georgy, M.; Campagne, J. M. *Synlett* **2004**, 720-722.
14. Moreau, X.; Bazan-Tejeda, B.; Campagne, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7288-7289.
15. Bazan-Tejeda, B.; Bluet, G.; Broustal, G.; Campagne, J. M. *Chem. A Eur. J.* **2006**, 12, 8358-8366.
16. Oisaki, K.; Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5644-5645.
17. Yamasaki, S.; Fujii, K.; Wada, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6536-6537.
18. Oisaki, K.; Zhao, D. B.; Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tet. Lett.* **2005**, 46, 4325-4329.
19. Oisaki, K.; Zhao, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7164-7165.

Références bibliographiques

20. Deschamp, J.; Chuzel, O.; Hannedouche, J.; Riant, O. *Angew. Chem. Int. Ed* **2006**, *45*, 1292-1297.
21. Chen, I. H.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5151-5154.
22. Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 500-501.
23. Suto, Y.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3147-3150.
24. Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3195-+.
25. Lipshutz, B. H., *Modern Organocopper Chemistry*. Wiley: 2002.
26. Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291-293.
27. Mahoney, W. S.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818-8823.
28. Lipshutz, B. H. U., Christopher S.; Sengupta, Saumitra: *Synlett* **1989**, 63-66.
29. Tanaka, H.; Yamaguchi, Y.; Sumida, S.; Kuroboshi, M.; Mochizuki, M.; Torii, S. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* **1999**, 3463-3468.
30. Ito, H.; Ishizuka, T.; Arimoto, K.; Miura, K.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett* **1997**, *38*, 8887-8890.
31. Mori, A.; Fujita, A.; Kajiro, H.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4573-4582.
32. Lipshutz, B. H.; Keith, J.; Papa, P.; Vivian, R. *Tet. Lett.* **1998**, *39*, 4627-4630.
33. Leung, L. T.; Leung, S. K.; Chiu, P. *Org Lett* **2005**, *7*, 5249-5252.
34. Leung, L. T.; Chiu, P. *Pure Appl Chem* **2006**, *78*, 281-285.
35. Miao, R.; Li, S.; Chiu, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6737-6740.
36. Bruce, H. L.; Zcaron; arko, V. B.; cacute; Aue, Donald H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10183-10186.
37. Baker, B. A.; Bokovic, Z. V.; Lipshutz, B. H. *Org Lett* **2008**, *10*, 289-292.
38. Deutsch, C.; Krause, N.; Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916-2927.
39. Mostefaï-Lemaire, N. Hydrosilylation asymétrique de cétones catalysée par des complexes chiraux du cuivre. Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, 2007.
40. Lipshutz, B. H. *Synlett* **2009**, 509-524.
41. Taylor, R. J. K. *Synthesis* **1985**, 364.
42. Lipshutz, B. H.; Chrisman, W.; Noson, K.; Papa, P.; Sclafani, J. A.; Vivian, R. W.; Keith, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2779-2788.

43. Yun, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1129-1131.
44. Moritani, Y.; Appella, D. H.; Jurkauskas, V.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6797-6798.
45. Chae, J. H.; Yun, J. S.; Buchwald, S. L. *Organic Letters* **2004**, 6, 4809-4812.
46. Lipshutz, B. H.; Papa, P. *Angew. Chem. Int. Ed* **2002**, 41, 4580-+.
47. Koenig, T. M.; Daeuble, J. F.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tet. Lett.* **1990**, 31, 3237-3240.
48. Nishiyama, H.; Shiomi, T. *Top Curr. Chem.* **2007**, 279, 105-137.
49. Nishiyama, H.; Shiomi, T. *Metal Catalyzed Reductive C-C Bond Formation: A Departure from Preformed Organometallic Reagents* **2007**, 279, 105-137.
50. Chiu, P.; Chen, B.; Cheng, K. F. *Tet. Lett.* **1998**, 39, 9229-9232.
51. Chiu, P.; Szeto, C. P.; Geng, Z.; Cheng, K. F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1901-1903.
52. Chiu, P.; Szeto, C. P.; Geng, Z.; Cheng, K. F. *Tet. Lett.* **2001**, 42, 4091-4093.
53. Chung, W. K.; Chiu, P. *Synlett* **2005**, 55-58.
54. Chiu, P.; Leung, S. K. *Chem. Comm.* **2004**, 2308-2309.
55. Lam, H. W.; Murray, G. J.; Firth, J. D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5743-5746.
56. Lam, H. W.; Joensuu, P. M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4225-4228.
57. Lipshutz, B. H.; Amorelli, B.; Unger, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14378-+.
58. Deschamp, J. Réactions domino de réduction–aldolisation inter- et intramoléculaires catalysées par des complexes chiraux de cuivre (I). Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, 2008.
59. Deschamp, J.; Riant, O. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1217-1220.
60. Ooi, T.; Doda, K.; Sakai, D.; Maruoka, K. *Tet. Lett.* **1999**, 40, 2133-2136.
61. Chausteur, C. Mémoire de fin d'étude : catalyse énantiosélective d'une réaction tandem réduction 1,4-aldolisation. Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, 2005.
62. Chuzel, O.; Deschamp, J.; Chausteur, C.; Riant, O. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5943-5946.
63. Kato, M. O., Hiroshi; Ogata, Kenichi; Fukuzawa, Shin-ichi *Synlett* **2009**, 1299-1302.
64. Zhao, D. B.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tet. Lett.* **2006**, 47, 1403-1407.
65. Zhao, D. B.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14440-14441.
66. Du, Y.; Xu, L. W.; Shimizu, Y.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16146-+.

Références bibliographiques

67. de Fremont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 862-892.
68. Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361-363.
69. Glorius, F. *Top Organomet Chem* **2007**, 21, 1-20.
70. Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S. P. *Aldrichimica Acta* **2008**, 41, 43-51.
71. Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2417-2420.
72. Yun, J.; Kim, D.; Yun, H. *Chem. Comm.* **2005**, 5181-5183.
73. Kim, D.; Park, B. M.; Yun, J. S. *Chem. Comm.* **2005**, 1755-1757.
74. Mankad, N. P.; Laitar, D. S.; Sadighi, J. P. *Organometallics* **2004**, 23, 3369-3371.
75. Kaur, H.; Zinn, F. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2004**, 23, 1157-1160.
76. Diez-Gonzalez, S.; Kaur, H.; Zinn, F. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4784-4796.
77. Diez-Gonzalez, S.; Scott, N. M.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2006**, 25, 2355-2358.
78. Diez-Gonzalez, S.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Petersen, J. L.; Nolan, S. P. *Chem. A Eur. J.* **2008**, 14, 158-168.
79. Burks, H. E.; Morken, J. P. *Chem. Comm.* **2007**, 4717-4725.
80. Ito, H.; Yamanaka, H.; Tateiwa, J.-i.; Hosomi, A. *Tet. Lett.* **2000**, 41, 6821-6825.
81. Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Organometallic. Chem.* **2001**, 625, 47-53.
82. Mun, S.; Lee, J. E.; Yun, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4887-4889.
83. Dang, L.; Lin, Z. Y.; Marder, T. B. *Organometallics* **2008**, 27, 4443-4454.
84. Lee, J. E.; Kwon, J.; Yun, J. *Chem. Comm.* **2008**, 733-734.
85. Lee, J. E.; Yun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 145-147.
86. Chea, H.; Sim, H. S.; Yun, J. *Adv. Synt. Catal.* **2009**, 351, 855-858.
87. William J. Fleming, H. M.-B., Vanesa Lillo, Elena Fernández and Patrick J. Guiry *Org. & Biomolec. Chem.* **2009**, 7, 2469-2656.
88. Lillo, V.; Prieto, A.; Bonet, A.; Diaz-Requejo, M. M.; Ramirez, J.; Perez, P. J.; Fernandez, E. *Organometallics* **2009**, 28, 659-662.
89. Sim, H. S.; Feng, X. H.; Yun, J. *Chem. A Eur. J.* **2009**, 15, 1939-1943.
90. Ito, H.; Kawakami, C.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16034-16035.
91. Ito, H.; Ito, S.; Sasaki, Y.; Matsuura, K.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14856-+.
92. Laitar, D. S.; Muller, P.; Sadighi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17196-17197.

Références bibliographiques

93. Laitar, D. S.; Tsui, E. Y.; Sadighi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11036-11037.
94. Beenen, M. A.; An, C. H.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6910-+.
95. Laitar, D. S.; Tsui, E. Y.; Sadighi, J. P. *Organometallics* **2006**, *25*, 2405-2408.
96. Dang, L.; Zhao, H. T.; Lin, Z. Y.; Marder, T. B. *Organometallics* **2007**, *26*, 2824-2832.
97. Lee, Y. M.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3160-+.
98. Lee, K. S.; Zhugralin, A. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7253-+.
99. Ito, H.; Ishizuka, T.; Tateiwa, J.; Sonoda, M.; Hosomi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11196-11197.
100. Clark, C. T.; Lake, J. F.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 84-85.
101. Gulliver, D. J.; Levason, W.; Webster, M. *Inorganica Chimica Acta-Articles* **1981**, *52*, 153-159.
102. Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4793-4795.
103. Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Org Lett* **2004**, *6*, 4575-4577.
104. Worrall, D. E. *Org. Syn.* **1941**, *1*, 413.
105. Yoshitomi, Y.; Makino, K.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2457-2460.
106. Bruce, H. L.; Hideo, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2228-2230.
107. Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tet. Lett.* **1988**, *29*, 3725-3728.
108. Mandel, S. M.; Singh, P. N. D.; Muthukrishnan, S.; Chang, M.; Krause, J. A.; Gudmundsdottir, A. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4207-4210.
109. Regenye, P. K. a. R. W. *Org. Syn.* **1993**, *8*, 258.
110. Reich, H. J. Bordwell pKa Table (Acidity in DMSO). <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/> (07/01/2010),
111. Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874-883.
112. Arduengo, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523-14534.
113. Herrmann, W. A. K., C.; Goossen L. PCT Int. Appl. 9734875, 1997-09-25, 1997.
114. Huang, J.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9889-9890.
115. Chu, Y.; Deng, H.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7790-7793.
116. Welle, A.; Diez-Gonzalez, S.; Tinant, B.; Nolan, S. P.; Riant, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6059-6062.

Références bibliographiques

117. Funk, T. W.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840-1846.
118. Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15195-15201.
119. Laitar, D. S.; Muller, P.; Gray, T. G.; Sadighi, J. P. *Organometallics* **2005**, *24*, 4503-4505.
120. Herron, J. R.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16486-16487.
121. Mun, S.; Lee, J. E.; Yun, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4887-4889.
122. Lawrence, J. D.; Takahashi, M.; Bae, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15334-15335.
123. Ramachandran, P. V.; Pratihar, D.; Biswas, D.; Srivastava, A.; Ram Reddy, M. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 481-484.
124. Fang, G. H.; Yan, Z. J.; Deng, M. Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 357-360.
125. Cirriez, V. Mémoire de fin d'étude : Etude de réactions domino sur des énonés cycliques catalysées par des complexes de cuivre(I)-diphosphines. Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, 2009.
126. Trost, B. M.; Salzmann, T. N.; Hiroi, K. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *98*, 4887-4902.
127. Smith, A. B.; Sperry, J. B.; Han, Q. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6891-6900.
128. Choi, W. J.; Park, J. G.; Yoo, S. J.; Kim, H. O.; Moon, H. R.; Chun, M. W.; Jung, Y. H.; Jeong, L. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6490-6494.
129. Moon, H. R.; Choi, W. J.; Kim, H. O.; Jeong, L. S. *Tet. Asymm.* **2002**, *13*, 1189-1193.
130. Suginome, M.; Matsuda, T.; Ito, Y. *Organometallics* **2000**, *19*, 4647-4649.
131. Taguchi, H.; Ghoroku, K.; Tadaki, M.; Tsubouchi, A.; Takeda, T. *Organic Letters* **2001**, *3*, 3811-3814.
132. Junmin, H.; Xiaotong, Z.; Daniel, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9073-9077.
133. Corey, E. J.; Chen, Z. L. *Tet. Lett.* **1994**, *35*, 8731-8734.
134. Krief, A.; Provins, L. *Tet. Lett.* **1998**, *39*, 2017-2020.
135. Fleming, I.; Patel, S. K.; Urch, C. J. *J.C.S. Perk. Trans. 1* **1989**, 115-124.
136. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P., Chimie organique. In boeck, d., Ed. 2003; p 817.
137. Steven D. Bull*, S. G. D., Simon Jones, Mario E. C. Polywka, R. Shyam Prasad, Hitesh J. Sanganeer *Synlett* **1998**, 519-521.
138. Evans, D. A.; Sjogren, E. B.; Bartroli, J.; Dow, R. L. *Tet. Lett.* **1986**, *27*, 4957-4960.

139. Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tet. Lett.* **1987**, 28, 6141-6144.
140. Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737-1739.
141. Evans, D. A.; Bender, S. L. *Tet. Lett.* **1986**, 27, 799-802.
142. Jeong; Kang, E. J.; Sung, L. T.; Hong, S. K.; Lee, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14655-14662.
143. Li, G.; Xu, X.; Chen, D.; Timmons, C.; Carducci, M. D.; Headley, A. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 329-331.
144. Fleming, I.; Sanderson, P. E. J. *Tet. Lett.* **1987**, 28, 4229-4232.
145. Thomas, S. E., *Synthèse organique: Les rôles du bore et du silicium*. 1991.
146. Dennis, C. K.; Daniel, B. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 9999, NA.
147. Ma, J. A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6119-6146.
148. Bull, S. D.; Davies, S. G.; Garner, A. C.; Kruchinin, D.; Key, M. S.; Roberts, P. M.; Savory, E. D.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Org. & Biomolec. Chem.* **2006**, 4, 2945-2964.
149. Chen, I. H.; Yin, L.; Itano, W.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11664-+.
150. Yun, X. F. a. *J. Chem. Comm.* **2009**, DOI: 10.1039/b914207j.
151. Wada, R.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8910-8911.
152. Lee, J. Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5616-5617.
153. Xu, Y.; Alcock, N. W.; Clarkson, G. J.; Docherty, G.; Woodward, G.; Wills, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4105-4107.
154. Tatjana, P.; Lutz, K.; Birgit, J.; Klaus, H.; Thomas, S. *Chem. A Eur. J.* **2004**, 10, 6048-6057.
155. Maslennikova, V. I.; Merkulov, R. V.; Dyagileva, M. V.; Vasyanina, L. K.; Lyssenko, K. A.; Antipin, M. Y.; Weber, D.; Bauer, I.; Habicher, W. D.; Nifant'ev, E. E. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1753-1761.
156. SDBS Compounds and Spectral Search. In http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdb/sdb/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi?spectrum_type=hnmr&sdbno=19856.
157. Song, J. J.; Tan, Z. L.; Reeves, J. T.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1013-1016.
158. Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodriguez, I.; Walther, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2767-2772.
159. Vasil'eva, T. T.; Kuz'mina, N. A.; Chakhovskaya, O. V.; Mysova, N. E.; Terent'ev, A. B. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2004**, 40, 174-177.
160. Takagi, M.; Yamamoto, K. *Tetrahedron* **1991**, 47, 8869-8882.

Références bibliographiques

161. Thomson, J. E.; Campbell, C. D.; Concellon, C.; Duguet, N.; Rix, K.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2784-2791.
162. Glorius, F.; Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. *Chem. Comm.* **2002**, 2704-2705.
163. Trost, B. M.; Salzmann, T. N.; Hiroi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4887-4902.
164. Subburaj, K.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11210-11211.
165. Cheol, H. Y.; David, L. F.; Kyung, S. Y.; Kyung, W. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 37-39.
166. Martyres, D. H.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Lee, V.; Probert, M. R.; Watkin, D. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4999-5007.
167. Slee, D. H.; Romano, S. J.; Yu, J.; Nguyen, T. N.; John, J. K.; Raheja, N. K.; Axe, F. U.; Jones, T. K.; Ripka, W. C. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2094-2107.
168. Cannizzaro, C. E.; Ashley, J. A.; Janda, K. D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2489-2506.
169. Burke, T. R. W., Chang-Qing; Shi, Zhen-Dan; Gao, Yang US 2006167222 2006.
170. Nakamura, T.; Oshida, M.; Nomura, T.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5533-5536.
171. Raghavan, S.; Tony, K. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5002-5005.
172. Li, J.; Todaro, L. J.; Mootoo, D. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1337-1340.
173. Rychnovsky, D. J. K. a. S. D. *Org. Syn.* **2003**, *80*, 177.